

Vérification des tests d'hypovitaminose C chez les enfants d'âge scolaire

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juillet 1937

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

Robert DEDUN

né le 19 Juin 1909, à Abaucourt-sur-Seille (M.-et-M.)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. J. PARISOT, professeur	<i>Président.</i>
		CAUSSADE, professeur	} <i>Juges.</i>
		DROUET, agrégé	
		KISSEL, agrégé	

**Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les
diverses parties de l'enseignement médical**

Vérification des tests d'hypovitaminose C chez les enfants d'âge scolaire

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juillet 1937

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

Robert DEDUN

né le 19 Juin 1909, à Abaucourt-sur-Seille (M.-et-M.)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. J. PARISOT, professeur	<i>Président.</i>
		CAUSSADE, professeur	}
		DROUET, agrégé	{ <i>Juges.</i>
		KISSEL, agrégé	}

**Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les
diverses parties de l'enseignement médical**

Faculté de Médecine de l'Université de Nancy

Doyen : M. L. SPILLMANN, O. ✱, I. 🌿

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, ✱, I. 🌿

WEISS, O. ✱, I. 🌿; BOUIN, O. ✱, I. 🌿; ANCEL, ✱, I. 🌿;
GARNIER ✱, I. 🌿; MACÉ ✱, I. 🌿; P. PARISOT, O. ✱, I. 🌿;
DUFOUR, ✱, I. 🌿; G. THIRY ✱, I. 🌿.

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O. ✱, I. 🌿.
Clinique des malad. syphilit. et cutanées	M. L. SPILLMANN, O. ✱, I. 🌿.
Clinique de chir. infant. et d'orthopédie	M. R. FRÉLICH, ✱, I. 🌿.
Physiologie	M. M. LAMBERT, ✱, I. 🌿.
Clinique obstétricale et d'accouchements	M. A. FRUHINGSHOLZ, O. ✱, I. 🌿.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, ✱, I. 🌿.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, O. ✱, I. 🌿.
Histologie	M. R. COLLIN, ✱, I. 🌿.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, O. ✱, I. 🌿.
Clinique médicale	M. L. RICHON, ✱, I. 🌿.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, ✱, I. 🌿.
Clinique médicale	M. M. PERRIN, ✱, I. 🌿.
Hygiène et médecine sociale	M. J. PARISOT, C. ✱, I. 🌿.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, ✱, I. 🌿.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, ✱, A. 🌿.
Hydrologie	M. SANTENOISE, ✱, 🌿, 🌿, A. 🌿.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, ✱, I. 🌿.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, ✱, I. 🌿.
l'hérapiutique	M. SIMONIN, I. 🌿.
Clinique chirurgicale	M. N...

M. JOB, ✱, I. 🌿, professeur sans chaire.

M. WATRIN, ✱, I. 🌿, professeur sans chaire.

M. BINET, ✱, I. 🌿, professeur sans chaire.

Chargés de cours complémentaires :

Clinique des maladies tuberculeuses (I)...	M. ABEL, ✱, I. 🌿, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I. 🌿, prof.
Clinique gynécologique	M. DROUET, I. 🌿, prof. sans chaire.
Pathologie externe	M. A. BINET, ✱, I. 🌿, prof. s. chaire.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, I. 🌿, agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, ✱, I. 🌿, profes.
Propédeutique dermatologique	M. DROUET, I. 🌿, agrégé.
Médecine opératoire	M. WATRIN, ✱, I. 🌿, prof. sans chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHELEMY, ✱, I. 🌿, ag. lib.
Accouchements (Cours théorique)	M. G. LAMY, ✱, I. 🌿, ch. du c., ag. lib.
Obstétrique	M. JOB, ✱, I. 🌿, profess. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, ✱, I. 🌿, agrégé.
Anatomie et médecine légale	M. KISSEL, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, ✱, I. 🌿, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, ✱, I. 🌿, agrégé.
Education physique (I)	M. HAMEL, ✱, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A. 🌿, agrégé.
Clinique neurologique (I)	M. L. MERKLEN, A. 🌿, agrégé.
Propédeutique O.-R. L. (I)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

Agrégés en exercice

M. MERKLEN, A. 🌿.
M. FLORENTIN, A. 🌿.
M. BODART.
M. CHALNOT.
M. WOLFF, A. 🌿.
M. POURSINES.
M. MELNOTTE, O. ✱.

M. MUTEL, ✱, I. 🌿.
M. VERMELIN, ✱, A. 🌿.
M. GUILLEMIN, A. 🌿.
M. ABEL, ✱, A. 🌿.
M. DROUET, A. 🌿.
M. KISSEL.

Agrégés libres

MM. G. GROSS, ✱, I. 🌿; S. REMY, I. 🌿; BUSQUET, I. 🌿;
BARTHELEMY, ✱, I. 🌿; LAMY, ✱, I. 🌿.

M. E. TRIBOLET, I. 🌿, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE,

*Dont la vie sera pour moi un
exemple.*

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE,

*En reconnaissance de sa pro-
fonde affection.*

A MON GRAND-PÈRE,

*Puisse-t-il trouver ici une ré-
compense à son dévouement absolu
pour moi.*

A MA MÈRE,

*En gage de grande piété filiale
et de mon infinie reconnaissance.*

A MA FIANCÉE,

A MON FRÈRE,

A MES AMIS.

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder le sujet de cette épreuve, c'est pour nous un agréable devoir de remercier tous ceux qui, au cours de nos années d'étude, ont contribué à notre formation médicale. A nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux nous sommes heureux d'exprimer aujourd'hui nos sentiments de profonde reconnaissance.

M. le Professeur J. Parisot, bien que fort absorbé par ses nombreuses occupations et ses hautes fonctions, a bien voulu présider notre soutenance de thèse; c'est un très grand honneur auquel nous sommes particulièrement sensible, qu'il daigne accepter l'hommage de notre profonde gratitude.

M. le Professeur Caussade, qui nous a dirigé dans notre travail, nous a accueilli dans son service successivement comme externe puis comme interne. Sous sa haute direction nous nous sommes intéressé à la pédiatrie et à l'œuvre si attachante mais parfois si difficile de la protection de l'enfance à laquelle il s'est dévoué. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance pour la confiance qu'il nous a témoignée et pour tout le profit que nous avons retiré de son enseignement.

M. le Professeur agrégé Drouet dont nous avons toujours admiré l'ardeur et le goût de la recherche, a bien voulu juger cette thèse; nous lui adressons nos

plus vifs remerciements pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail.

Qu'il nous soit permis ici d'exprimer à M. le Professeur agrégé Kissel toute la reconnaissance que nous lui devons depuis le temps déjà lointain où, jeune bénévole au service de M. le Professeur Richon, il nous initia aux mystères de la pathologie. Notre gratitude à son égard ne s'arrête pas là, et nous garderons précieusement le souvenir de l'aide aimable qu'il nous a prodiguée dans la préparation des concours; nous sommes fiers de nous honorer de son amitié.

Mais nos remerciements ne sauraient se limiter à nos juges, ils s'étendent à tous ceux qui nous ont donné leur enseignement et témoigné leur affection:

A M. le Professeur Fruhinsholz tout spécialement pour tout ce que nous lui devons et pour l'intérêt qu'il nous porte depuis 6 ans que nous fréquentons la clinique obstétricale qui est son œuvre. Il fut toujours pour nous un maître bienveillant et bon; nous garderons toujours le souvenir de sa délicatesse exquise jointe à une autorité aimable; il nous a donné l'exemple du devoir, qu'il soit assuré de nos sentiments de respectueux attachement.

A M. le Professeur Richon, dont nous avons apprécié les leçons, en témoignage de notre gratitude pour la bienveillance qu'il nous a toujours manifestée.

A M. le Professeur agrégé Chalmot qui fut notre guide éclairé, plein d'entrain et de sollicitude au temps où nous préparions notre internat.

A M. le Docteur Louis Mathieu et à M. le Docteur

Gerbaut, dont nous garderons précieusement les enseignements cliniques si vivants.

Au Docteur Neimann, chef de clinique médicale infantile, qui fut pour nous moins un chef qu'un ami et dont les précieux conseils nous ont été d'un grand secours. Nous tenons à l'en remercier et à lui souhaiter une pleine réussite dans une carrière qui s'annonce brillante.

Ce n'est pas sans émotion que nous quittons la vie de la Salle de Garde et nous ne saurions oublier tous nos camarades de l'Internat parmi lesquels nous comptons tant de bons et généreux amis. De ces quatre années passées au milieu d'eux, partagées entre le travail et la joie, nous conserverons toujours le souvenir le plus cher.



INTRODUCTION

Il y a déjà longtemps que le Problème de la Nutrition a fait l'objet de nombreux travaux tendant à établir les bases de la ration alimentaire normale. Cette question a pris un intérêt plus considérable encore depuis les 20 dernières années: la guerre mondiale, puis la crise économique qui a sévi dans de nombreux pays, ont retenti gravement sur l'état de nutrition spécialement chez les enfants dont la croissance crée une augmentation des besoins. Depuis quelques années seulement on s'est préoccupé sérieusement de corriger le défaut d'alimentation dans les classes pauvres sous forme de secours divers, de cantines scolaires, etc...

A la suite des décisions de l'Assemblée de 1935 la solution de cette question a été proposée par le Comité d'Hygiène de la Société des Nations qui a désigné à cet effet une Commission technique dans le but de mettre sur pied un ensemble de méthodes et de recherches applicables à des collectivités humaines. Des études ont été entreprises dans différents pays et les résultats ont été confrontés à la réunion des experts qui s'est tenue à Genève du 8 au 10 décembre 1936, sous la présidence de M. le Professeur LAUGIER.

D'après M. le Professeur LAUGIER: « Ce problème n'est qu'un cas particulier d'un problème plus général, celui de la différenciation des individus et des

groupes humains au point de vue des applications à l'organisation des sociétés. » Pour le résoudre « il a paru longtemps difficile de l'embrasser dans son ensemble et toute sa complexité, mais on a pu par contre l'aborder pour des besoins particuliers en vue de solutions partielles ».

La Commission technique pour l'étude de l'alimentation a proposé que des efforts fussent faits dans le but d'améliorer nos connaissances en matière de tests révélateurs d'états frustes de mal nutrition.

A ce point de vue BIGWOOD, Professeur à l'Université libre de Bruxelles, fait remarquer, d'après des enquêtes sociales faites en Belgique, que l'élément déficient paraît être, non l'apport en calories de la ration alimentaire, mais plus souvent l'apport en aliments protecteurs tout spécialement en vitamines. Il importe donc pour se faire une opinion de réunir le plus grand nombre possible de faits précis concernant la fréquence et la gravité des états frustes de précarence.

Dans le programme qui a été envisagé par la Commission ou relève: la recherche de tests physiologiques d'un caractère nettement spécifique de diverses précarences frustes par hypovitaminose, qui soient applicables sur une grande échelle pour une enquête sociale.

Dans tout le groupe des vitamines ces tests n'ont pu jusqu'alors être envisagés que pour l'hypovitaminose A et l'hypovitaminose C.

C'est dans cet esprit que MM. PARISOT et CAUSADE nous avaient suggéré d'effectuer un travail qui primitivement avait été conçu sur un plan plus vaste,

englobant le domaine des états de sous-nutrition en rapport avec une carence en vitamines A et C chez les enfants d'âge scolaire.

La recherche d'une carence fruste en vitamine A ne pouvant s'appuyer ici sur les méthodes anatomo-pathologiques qu'on emploie chez l'animal, doit se baser sur un test fonctionnel: le seul proposé jusqu'alors est le test d'héméralopie. Les recherches d'EDMUND, WIDMARK et SVENSONN en Suède, celles plus perfectionnées de JEANS et ZENTEMIRE aux Etats-Unis n'employaient que des procédés assez rudimentaires et de valeur très relative. Nous avons cherché à étudier le test d'héméralopie chez des enfants de 5 à 15 ans, à l'aide d'une méthode plus précise utilisant un adaptomètre construit par le D^r THOMAS, chef de clinique ophtalmologique à la Faculté de Nancy et qui a fait l'objet d'une publication dans le *Bulletin de la Société d'Ophtalmologie de l'Est de la France* (25 juin 1936). Cet appareil permettait de mesurer quantitativement le seuil d'intensité lumineuse perceptible par l'œil après adaptation dans l'obscurité. Nos recherches, guidées par le D^r THOMAS, sous la haute autorité de M. le Professeur JEANDELIZE, que nous tenons à remercier ici de leur bienveillance à notre égard, n'ont abouti qu'à des résultats décevants, ne présentant aucune valeur. Il nous a paru, en effet, difficile d'adapter à des enfants de cet âge, un test basé sur des constatations purement subjectives; nous n'avons pu tenir compte des réponses fournies, celles-ci se montrant chez un même sujet très variables d'un jour à l'autre. Etant donné l'absence d'autres tests connus d'hypovi-

taminose A applicables à une enquête étendue, nous avons été amené à nous limiter au domaine de la vitamine C. Ici les tests sont plus nombreux; nous plaçant uniquement au point de vue de l'hygiène dans l'esprit du programme proposé par la Commission technique du Bureau d'Hygiène de la Société des Nations, notre but était dès lors de rechercher les tests applicables à l'enquête que nous nous proposons de faire et d'en vérifier la valeur.

Nous avons donc divisé notre travail de la façon suivante:

Une première partie comprend l'étude des propriétés physico-chimiques et biologiques de la vitamine C, son action dans les différents métabolismes, son cycle dans l'économie et la description clinique des états d'hypovitaminose C.

Dans la deuxième partie, nous étudions les principaux tests qui ont été proposés par la mise en évidence de la carence fruste en vitamine C. Ces tests sont variés (tests histologiques, chimiques, radiologiques, cliniques, thérapeutiques). Pour chacun d'eux une étude critique est faite, qui montre que, seuls, deux d'entre eux: le test clinique de résistance capillaire et le test urinaire d'élimination de la vitamine C, sont susceptibles de pouvoir être appliqués aux nombreux individus d'une collectivité. Les résultats obtenus par les auteurs qui les ont utilisés sont mentionnés avec les critiques qu'ils y ont apportées.

La troisième partie comprend l'application que nous avons faite de ces tests chez 107 enfants appartenant à trois milieux différents. La valeur de ces procédés

d'investigation est appréciée d'après les résultats que nous avons obtenus et les expérimentations qui ont été pratiquées.

Nous espérons que ce modeste travail qui apporte une contribution aux études actuellement en cours sur l'état de nutrition des enfants pourra servir de base à de nouvelles recherches plus approfondies.



PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LA VITAMINE C.

Jusqu'au début de ce siècle les médecins s'étaient attachés à l'établissement de la valeur énergétique de la ration alimentaire. En 1906, HOPKINS eut le grand mérite d'attirer l'attention sur l'importance, dans le domaine de la nutrition, de principes qu'il appelait « facteurs accessoires de l'alimentation ». Ces « indéterminés alimentaires », comme les dénommait FUNK un peu plus tard, paraissaient encore bien mystérieux dans leur mode d'action comme dans leur constitution chimique.

Connaissant l'importance de la vitamine C pour assurer l'équilibre de la nutrition, on s'est longtemps borné, pour prévenir ou guérir les états de carence C, à administrer les substances ou sucs végétaux qui en contiennent en abondance. Les recherches en vue d'obtenir des solutions de plus en plus riches et même un produit pur ne remontent guère qu'à une dizaine d'années. Il faut citer les travaux de BESSZONOFF et ceux

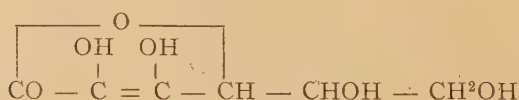
de RIGH, chimiste norvégien, qui partant de sucs végétaux avaient pensé identifier la vitamine C à un corps chimiquement défini dérivé de la narcotine. Mais c'est à SZENT-GYÖRGYI surtout, professeur à l'Institut de Chimie médicale de Szeged (Hongrie), que l'on doit les études les plus poussées sur ce sujet, qui ont abouti finalement à l'isolement d'une substance dénommée acide ascorbique.

C'est en 1928 que cet auteur réussit, en partant de la capsule surrénale du bœuf, à isoler la vitamine C. Il appela le produit obtenu acide hexuronique et lui reconnut un grand pouvoir d'oxydo-réduction pour la cellule végétale. Un peu plus tard il l'identifia à la vitamine C, d'où son nom d'acide ascorbique.

Ses travaux furent confirmés par toute une série d'auteurs : ZILVA et HARRIS en Angleterre DEMOLE à Bâle, TILLMANNNS à Francfort, Von EULER à Stockholm, Mme RANDOIN à Paris.

En 1934, après de nombreuses recherches, en particulier de chimistes allemands et anglais, REICHSTEIN en réussit la synthèse. Aujourd'hui on utilise l'acide ascorbique fabriqué synthétiquement dans l'industrie.

C'est un corps de formule générale $C^6H^8O^6$ dont la formule développée serait :



Nous empruntons à la *Revue Générale* de M. BABBONNEIX, la description des propriétés de la vitamine C.

Propriétés physico-chimiques.

La vitamine C est une poudre blanche fine:

Soluble dans l'eau, l'alcool.

Insoluble dans l'éther, la benzine, le chloroforme.

Elle résiste à la dessiccation et à la chaleur, à condition de la protéger contre l'oxydation. Elle fond à 192°.

Elle est dialysable, absorbable par le charbon de bois, mais pas par la terre à foulon comme la vitamine B.

Elle est extrêmement fragile et surtout sa propriété fondamentale est son grand pouvoir de réduction; elle s'oxyde en effet, avec une facilité extraordinaire, l'acidité du milieu retarde son oxydation.

Le pouvoir réducteur de l'acide ascorbique est attribuable à son groupement diénol, dont l'oxydation très facile, donne naissance à un nouveau corps, l'acide dihydro-ascorbique, capable de régénérer l'acide ascorbique sous l'influence d'un réducteur comme le glutathion. Nous verrons que cette oxydation réversible en fait un puissant catalyseur d'oxydo-réduction de première importance dans les phénomènes biologiques. Facilement détruit par l'oxygène de l'air, il est remarquable de constater que l'acide ascorbique est beaucoup plus stable dans les produits végétaux, ce qui pourrait être attribué à l'existence de substances de protection.

Propriétés biologiques.

Fonction antiscorbutique: assurant l'intégrité des capillaires sanguins, sa disparition entraînant la dégé-

nérescence de leur endothélium et de graves troubles dans le passage des éléments nourriciers aux cellules vivantes.

Fonction d'équilibre et d'entretien.

Action sur la croissance pondérale qu'elle stimule chez les dystrophiques.

Rôle eutrophique et de défense contre les infections.

Rôle dans le métabolisme du fer, en relation avec celui du cholestérol et expliquant la fréquence de l'anémie du type chlorotique chez le nourrisson carencé.

L'acide ascorbique actif est celui qui dévie le plan de polarisation de la lumière à gauche, son isomère droit qu'on peut également synthétiser, ne possède qu'un pouvoir antiscorbutique très faible, voire inexistant. On comprend donc que l'acide ascorbique gauche puisse perdre facilement son caractère de vitamine lors de changements minimes dans sa molécule.

CHAPITRE II

ROLE DE LA VITAMINE C DANS LES DIFFÉRENTS MÉTABOLISMES

Etant donné ces propriétés de la vitamine C et tout spécialement son grand pouvoir réducteur, on conçoit qu'elle joue un rôle particulièrement actif dans la vie cellulaire; véritable catalyseur d'oxydo-réduction, son action est de première importance dans les phénomènes biologiques et les différentes fonctions organiques. Pourtant, encore aujourd'hui, son rôle exact n'est pas absolument défini dans le métabolisme cellulaire, bien que son intervention soit reconnue nécessaire. Il est donc important, en vue de rechercher les signes plus ou moins frustes de sa déficience, de rappeler son rôle dans les différents métabolismes et son cycle dans l'organisme humain (absorption, assimilation, utilisation, élimination). Chez les enfants tout spécialement, où les réactions organiques ont une activité particulièrement élevée, où toutes les manifestations de l'individu s'intègrent en quelque sorte dans la croissance, la vitamine C, par le rôle primordial qu'elle joue vraisemblablement,

blement dans le métabolisme intermédiaire, acquiert une importance toute spéciale.

L'isolement à l'état pur de la vitamine C a permis d'identifier, en plus de son pouvoir antiscorbutique, toute une série d'autres propriétés physiologiques souvent indépendantes de sa fonction antiscorbutique, qui en font un médicament des plus efficaces.

Vitamine C et Hormones.

Son rôle dans l'organisme est tout d'abord bien mis en évidence par son pouvoir d'activation des ferments: KREITMAIR a bien montré, en particulier, son action expérimentale sur l'adrénaline, dont elle empêche l'oxydation à l'air (SCHROEDER). Son intervention dans les fonctions des capsules surrénales paraît indéniable comme le montre la richesse de ces organes en vitamine C et leur hypertrophie dans le scorbut. Les travaux de Von EULER ont montré la diminution de leur taux en acide ascorbique par injection d'adrénaline. Nous verrons, d'ailleurs, que d'autres organes glandulaires très importants, comme l'hypophyse et les glandes génitales sont particulièrement riches en vitamine C. Celle-ci doit donc certainement posséder une action dans le jeu des sécrétions internes, étant donné qu'à l'image des hormones, elle participe grandement à l'équilibre humoral. L. RANDOIN et SIMONNET ont proposé, en 1928, d'attribuer aux vitamines le nom d'exhormones et d'endhormones aux hormones proprement dites. Il apparaît que des corrélations entre ces dernières et la vitamine C sont très probables, mais encore mal connues.

Rôle dans les affections sanguines.

Le symptôme le plus précoce et le plus caractéristique de la carence en vitamine C est constitué, comme nous le verrons, par la tendance aux hémorragies en rapport avec les modifications des endothéliums désormais incapables de maintenir le ciment intercellulaire qui assure l'intégrité des parois capillaires. Le rôle de la vitamine C dans les affections sanguines, en général, paraît, en effet, considérable. KUHNAU a montré que l'acide ascorbique accélère *in vitro* la coagulation du sang avec un pH supérieur à 7,4, il attribue cette propriété à une activation de la thrombine due au pouvoir réducteur de l'acide ascorbique. En clinique l'acide ascorbique a pu être utilisé avec succès comme hémostatique, c'est ainsi qu'en injection intraveineuse il peut aider à juguler les hémorragies graves du purpura de Hénoch ou de la thrombopénie essentielle. Certains auteurs ont même posé la question de l'intervention dans ces syndrômes, dans une certaine mesure d'une hypovitaminose C.

BÖGER et SCHRÖDER ont obtenu dans l'hémophilie des résultats très encourageants, parvenant, par administration parentérale d'acide ascorbique, à ramener, aux environs de la normale, un temps de coagulation prolongé jusqu'à plusieurs heures. Dans les hémorragies de diverses natures (pulmonaires, digestives, rénales, génitales) ainsi que dans les graves hémorragies des typhiques ou de certains ictériques, l'observation clinique permet de constater également l'heureuse action de la vitamine C. Celle-ci doit être administrée à des do-

ses élevées et par voie parentérale de préférence de 200 à 500 milligrammes par jour. Son mode d'action est encore mal déterminé, soit qu'elle agisse sur la thrombine (KUHNAU), soit comme le croient BÖGER et SCHRÖDER, d'après les expériences qu'ils ont pratiquées, par l'élévation du taux des albumines du plasma qu'elle provoque.

La vitamine C possède également une action sur les éléments du sang. KREITMAIR, en expérimentant sur des chats rendus anémiques par la saponine, a observé après absorption de vitamine C une augmentation des hématies et du taux de l'hémoglobine, bref des signes de régénération sanguine, mais cette propriété n'a pas été retrouvée chez l'homme (BÖGER et MARTIN). Cliniquement son action isolée est nulle sur les anémies, certains auteurs, entre autres SEYDERHELM et GREBE, ont constaté, cependant qu'elle peut provoquer une augmentation des réticulocytes, elle semble surtout activer l'hépatothérapie et constituer, par conséquent, un moyen de traitement adjuvant des anémies. Quant aux éléments de la série blanche, ils ne semblent pas être intéressés.

Vitamine C et tube digestif.

La vitamine C se trouve en assez grande quantité dans la paroi de l'intestin grêle, où elle est localisée principalement au niveau des cellules de revêtement. Elle semble non seulement y constituer une réserve, mais aussi jouer un rôle actif dans les fonctions digestives. Sa résorption défectueuse peut créer des états d'hypovitaminose comme dans les affections chroni-

ques du tube digestif, telles que les entérites chroniques, dysenteries, l'achlorydrie. Réciproquement une bonne assimilation au niveau de la paroi intestinale peut activer la résorption de certaines substances, comme celle du glucose (SCHRÖDER). Comme nous le verrons, la carence en vitamine C provoque une tendance aux infections digestives et aux processus d'ulcération du tractus gastro-intestinal; la vitamine C semble jouer un rôle protecteur de la muqueuse comme en témoigne la réparation rapide des lésions expérimentales de la muqueuse duodénale par l'élévation du standard en vitamine C (SMITH et Mc. CONKEY). Pour BICKEL, elle stimulerait les glandes digestives et seraient d'un emploi utile chez beaucoup d'anorexiques. Enfin, il faut signaler l'action sur la vitamine C des bactéries intestinales, spécialement du colibacille et du bacille paratyphique B qui la détruisent rapidement. Il semble donc que l'acide ascorbique joue ici un rôle assez important en empêchant de nombreux troubles d'assimilation.

Rôle sur le système osseux et dentaire.

Le rôle de la vitamine C sur le métabolisme des os et des dents est bien connu, nous en précisons plus loin les détails dans la description des symptômes des hypovitaminoses.

Rôle pigmentaire.

Des constatations expérimentales et cliniques semblent montrer que l'acide ascorbique possède un rôle dans l'élaboration des pigments, et certains états d'a-

vitaminose s'accompagnent d'une pigmentation anormale et de dépôts abondants de pigments dans la peau (MORAWITZ). SZENT-GYÖRGYI a montré que l'acide ascorbique empêche *in vitro* la formation de melanine et SCHRÖDER, que la doparéaction (réaction à la di-oxyphénylalanine des cellules pigmentaires cutanées), est empêchée par la présence d'acide ascorbique. De ces constatations il faut rapprocher l'action élective remarquable que ce corps possède sur la pigmentation dans les cirrhoses bronzées, alors que les autres signes d'insuffisance hépatique restent inchangés (LAYANI, RAVINA, DONNART et OREISTEIN). D'ailleurs les travaux de GIROUD, LEBLOND et de leurs collaborateurs ont mis en évidence la présence en quantité notable de l'acide ascorbique, précisément dans les organes susceptibles de jouer un rôle dans la pigmentation (surrénale, hypophyse, peau).

Des applications cliniques ont été faites en association avec l'hormone surrénale dans la maladie d'ADDISON, avec des résultats assez heureux.

Rôles divers.

Dans toute une série d'autres métabolismes et fonctions organiques, la vitamine C joue un rôle plus ou moins défini et il faudrait prendre les organes les uns après les autres et les différentes fonctions tissulaires pour y trouver une action plus ou moins définie de la vitamine C. Elle a été mise en évidence en particulier dans les centres nerveux où elle semble jouer un rôle important dans leur fonctionnement. De même au niveau de l'œil où son action dans le système respiratoire du cristallin, paraît très importante (NORDMAN).

Cependant l'acide ascorbique n'intervient pas dans tous les échanges, ainsi il se montre inactif, même à doses élevées dans les métabolismes des albuminoïdes, des graisses et des substances minérales, ainsi que dans les échanges gazeux (KREITMAIR et STEPP). Par contre, les injections intraveineuses de grosses doses d'acide ascorbique abaissent rapidement la glycémie de l'homme normal (STEPP, SCHRÖDER et ALTENBURGER), en même temps qu'elles augmentent le taux du glycogène hépatique que l'on trouve abaissé dans les états de carence.

Dans les états pathologiques, le besoin en vitamine C de l'organisme humain s'élève dans de grandes proportions, en particulier dans les infections fébriles, la pneumonie, la typhoïde, la tuberculose pulmonaire et dans certains cas, le cancer et le diabète. SCHRÖDER en étudiant l'excrétion de la vitamine C dans les infections après administration d'acide ascorbique, a constaté qu'il n'y avait pas d'augmentation régulière du taux urinaire de la vitamine C, notée chez les sujets sains et le début de l'ascension coïncide avec la défervescence. On peut donc admettre, malgré la pauvreté des connaissances sur le métabolisme des vitamines, un accroissement des besoins de l'organisme dans les états pathologiques, d'où la nécessité d'un traitement adjuvant par la vitamine C. De ces constatations, il faut rapprocher l'action heureuse de l'acide ascorbique dans l'intoxication diphtérique, démontrée *in vitro*, par de nombreux travaux expérimentaux (JENEY, GAGYI, BARANYAI).

L'organisme en état de croissance a besoin également de plus grandes quantités de vitamine que l'adulte.

Il en est de même au cours de la grossesse, où le rôle de la vitamine C est considérable pour assurer le maintien de l'équilibre alimentaire, tant pour la mère que pour le fœtus et certains auteurs ont même été jusqu'à prétendre, ce qui est loin d'être vérifié, que la carence en vitamine C pouvait amener, dans certaines conditions, la stérilité et les accouchements prématurés.



CHAPITRE III

RÉPARTITION ET CYCLE DE LA VITAMINE C

Si la vitamine C est indispensable à la vie, elle est, fort heureusement, très répandue dans les aliments naturels. Depuis très longtemps sa présence a été reconnue dans les végétaux, spécialement les plantes vertes et les fruits frais, car les premières thérapeutiques du scorbut appliquées, il y a plusieurs siècles, utilisaient uniquement ces sources de vitamine C, bien avant que l'on en soupçonne l'existence.

Tous les fruits ou légumes verts ne contiennent pas de la vitamine C, tout au moins en quantité abondante, ceux qui en contiennent le plus sont: le chou, le chou-fleur, l'orange, le citron, la tomate, les haricots verts, la carotte, l'oignon, les pois frais, le poivre rouge, la betterave, le rutabaga, le navet, le pissenlit, etc.

Nous empruntons à STEPP, KUHNAU et SCHRÖDER, le tableau indicatif suivant des doses de vitamine C, contenues dans différents produits végétaux, faisant partie de l'alimentation.

TABLEAU I
Taux de vitamine C en milligrammes pour 100 gr. de substance

	Crus	Cuits		Crus	Cuits
<i>Légumes:</i>			Persil	100	
Pommes de terre	10	5-10	<i>Fruits:</i>		
Epinards	8	2	Oranges	50-100	
Chou	75	16	Mandarine	25	
Chou-fleur	50	8	Citron	50-100	
chou rouge	50	50	Tomate	15	10
Asperge	25	—	Melon	8	
Chou blanc	40	2	Fraises	50	
Chou rave	100	16	Groseilles noires	100	
Betterave rouge.	8	—	Groseilles rouges	16	
Navet	—	10	Framboises	25	
Racines	5	5	Pommes	2-15	
Raifort	100	25	Poires	1-3	
Haricots verts.	10	1-4	Coings	15	
Haricots jaunes	16	6	Cerises noires	15	
Petits pois	—	8	Cerises rouges	5	
<i>Salades et Epices:</i>			Myrthille	10	
Salades des champs	20	—	Raisin	5	
Endives	10		Abricots	12	
Cresson.	16-50		Pêches	8	
Céleri	6		Prunes	8	
Radis	25		Bananes	8	
Oignon	5		Figues	5	

Les graines n'ont aucune activité antiscorbutique, mais lorsque la vie cellulaire s'y réveille, lors de la germination, l'activité réapparaît en proportion notable (JOHNSON et ZILVA, EGGLETON et HARRIS).

Les végétaux peuvent donc réaliser la synthèse de la vitamine C et constituer une source pour les espèces animales qui en ont besoin. Tous les animaux, en effet, ne se comportent pas d'une manière uniforme, vis-à-vis de la vitamine C: à côté des espèces carençables

(cobaye, lapin, singe, homme), il en est d'autres qui restent indifférentes au régime scorbutique (rats, oiseaux). Les recherches pratiquées par différents auteurs (HARDEN et ZILVA; EULER et WIDELL; HAUGE et CARRICK), ont abouti à la conclusion que certains animaux peuvent aussi réaliser la synthèse de la vitamine C. Ces faits ont été vérifiés par dosage chimique de la vitamine, sur les organes du rat mis au régime (LEBLOND).

ROHMER, BESSZONOFF et STOERR ont montré que le nourrisson se comportant comme ces animaux, possède pendant la première année, la faculté de faire la synthèse de la vitamine C et en quantité notable: ainsi les dosages de vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien des enfants nouveaux-nés et surtout des prématurés, montrent que la moyenne atteint le double (14 milligr. par litre) de celle constatée chez les enfants de plus de trois semaines. La synthèse de la vitamine C chez le fœtus et le nouveau-né, doit donc être intense, elle baisse vers la troisième semaine et se perd dans le deuxième semestre de la première année.

Mais à part cette exception, l'homme a besoin de vitamine C et il l'emprunte surtout aux végétaux, dans les premiers mois de la vie, cependant le lait en fournit une certaine quantité, pas toujours suffisante toutefois.

La question du taux de vitamine C contenu dans le lait est très importante, car c'est surtout chez le nourrisson, au-delà du sixième mois qu'on peut observer des états de carence bien caractérisés. La constatation de scorbut chez des nourrissons élevés au sein, bien qu'ex-

ceptionnellé, montre que le lait maternel peut être pauvre en vitamine C. Le lait de femme normale en contient de 4 à 7 milligr. %, proportion bien plus élevée que celle du lait de vache qui n'est que de 0,5 à 1 %. La quantité de vitamine C, contenue dans le lait de femme est surtout fonction de l'alimentation de la mère et elle peut tomber dans certains milieux à moins de un milligr. %, l'administration d'acide ascorbique élève aussitôt ce taux. Il en est de même pour le lait de vache, dont la valeur en vitamine C est peu élevée et peut être soumise à d'amples variations, suivant l'alimentation: c'est ainsi que le lait de printemps ou d'été est plus riche que le lait d'hiver. Les manipulations que subit le lait après la traite ont aussi leur répercussion sur le taux de vitamine C qu'il contient: le chauffage au contact de l'air est particulièrement nuisible et un chauffage à 120° durant une heure détruit à coup sûr toute la vitamine C (Report of the Medical Research Council). Mais ce qui importe surtout c'est le taux primitif en vitamine C du lait beaucoup plus encore que toutes les modifications qui peuvent y être apportées du fait des manipulations.

Cycle de la vitamine C dans l'organisme.

La vitamine C apportée par l'alimentation est d'abord absorbée par les cellules de la muqueuse de l'intestin grêle où on a pu la déceler chimiquement (GIROUD et LEBLOND), puis elle passe par les parois capillaires dans la circulation générale où elle semble se fixer à peu près uniquement sur les globules rouges.

Le foie paraît être le réservoir de la vitamine C car on l'y trouve en abondance chez de nombreuses espèces animales. De là, la vitamine C est distribuée dans toute l'économie. Notre intention n'est pas d'étudier dans son détail le comportement de la vitamine C dans l'intimité de la vie cellulaire, ce qui sortirait du cadre de ce travail, signalons simplement que les auteurs qui se sont spécialement occupés de la question (GIROUD, LEBLOND et leurs collaborateurs) ont constaté sa localisation au niveau du cytoplasme et spécialement dans les cellules riches en lipides (cortex surrénal, hypophyse, corps jaune, cellules interstitielles de l'ovaire); d'autres tissus, au contraire, n'en contiennent pas ou peu (thyroïde, thymus, muscles, poumons). Tous les auteurs qui ont dosé l'acide ascorbique dans les différents tissus et organes de l'économie, ont constaté que les enfants présentaient les chiffres les plus élevés, la quantité d'acide ascorbique fixée diminuant avec l'âge: citons les travaux de PLAUT et BULOW, de IPPEN, de MALMBERG, EULER et KLUSMANN, et en France GIROUD et LEBLOND. Une partie de la vitamine C absorbée sert au métabolisme cellulaire, une autre partie est excrétée et se retrouve dans les urines. Nous parlerons plus loin des modalités de cette excrétion et des méthodes qui permettent la détection et le dosage de l'acide ascorbique dans les urines.

CHAPITRE IV

LES HYPOVITAMINOSES

Il y a seulement quelques années que l'on a commencé à connaître en détail la signification et l'importance des vitamines pour l'organisme humain. En ce qui concerne la vitamine C, beaucoup de travaux récents portent bien plus sur l'expérimentation chez l'animal que sur les problèmes de l'alimentation humaine. On a prétendu qu'avec une alimentation variée le danger d'une avitaminose n'existait pas: l'obtention d'un produit de plus en plus pur en vitamine C et finalement la synthèse de celle-ci à l'état pur a permis de pousser plus avant l'étude des besoins de l'organisme.

Si l'on s'en tient aux formes bien caractérisées du scorbut, considéré comme une avitaminose C, il semble que l'on trouve exceptionnellement réalisé dans nos pays le tableau complet d'une carence; seules des circonstances exceptionnelles (guerres, révolutions..., etc...) pourraient encore réaliser de temps à autre ces types morbides. C'est ainsi qu'on a signalé en Allemagne l'apparition de symptômes scorbutiques au cours de régimes restrictifs prolongés établis pour différentes affections (ulcères gastro-duodénaux, typhoïde) ou au cours d'infections traînantes (dysenterie - colites). De

même BERSOT a fait remarquer qu'on peut observer, dans les asiles d'aliénés, chez certains malades de l'atfaiblissement physique, une cachexie plus ou moins rapide, de la décalcification, parfois même des pétéchies, des œdèmes, des extrémités froides et cyanosées, un peu de température, bref des signes qui rappellent l'avitaminose C. On cite même de véritables épidémies de scorbut dans les asiles, comme celle qui sévit en 1855 à l'asile d'aliénés d'Aix-en-Provence, avec de nombreux décès, et qui ne fut enrayée que par l'administration du jus de fruit. Ces accidents s'expliquent du fait de l'alimentation spéciale consistant, chez les grands mentaux, en bouillies de farine, cacao, etc..., faciles à donner, riches en calories mais pauvres en vitamines. Mais ce sont là des cas qui sont exceptionnels et il n'en reste pas moins qu'à l'heure actuelle, dans les circonstances normales, le scorbut devient de plus en plus rare. Mais si l'alimentation, même dans les milieux pauvres, n'est jamais absolument carencée, il ne faut pas oublier que les vitamines, tout en étant des principes agissant à des doses dites minimales, ne peuvent conditionner l'équilibre alimentaire que lorsqu'on les trouve en quantités suffisantes. A ce sujet, il est remarquable de constater, en comparant les doses nécessaires des différentes vitamines, *que c'est la vitamine C qui nécessite de beaucoup les doses les plus élevées*. En d'autres termes, la marge entre la carence totale et le taux optimum nécessaire est ici la plus étendue. Entre le scorbut, considéré comme l'état terminal de l'avitaminose C, et l'état normal, il existe donc une large zone de troubles précarenciels ou comme on dit encore d'*hypovitaminose*.

Sous ce nom on entend *l'ensemble des troubles morbides, de caractère souvent peu net, qui surviennent lorsque l'apport en vitamine ne répond pas aux conditions optima qui ont été établies.*

Quels sont donc les besoins de l'organisme en vitamine C ? Chez le cobaye, les recherches ont montré qu'une dose journalière de 0,25 à 0,5 milligr. d'acide ascorbique suffit à empêcher la chute du poids et la mort (MOLL). Avec une quantité de 1 à 1,5 milligr. toutes les altérations histologiques disparaissent, en particulier au niveau des dents. Chez l'homme, les moyennes établies sont les suivantes :

Quantité minima chez le nourrisson : 2,5 milligr. d'acide ascorbique cristallisé ;

Quantité minima chez l'adulte : 10-20 milligr.

D'après les toutes dernières recherches, ces quantités apparaissent trop faibles : chez l'homme sain, le besoin en vitamine C est de 50 milligrammes, il varie d'ailleurs suivant de nombreux facteurs et nous verrons que les infections y jouent un grand rôle.

On conçoit donc la fréquence des états de carence fruste et le grand intérêt qu'il y a à pouvoir les mettre en évidence. Ces derniers temps, de nombreux auteurs ont attiré l'attention sur ces syndromes d'hypovitaminose et on attribue aujourd'hui toute une série d'états pathologiques à une carence relative en vitamine C.

Les travaux de MOURIQUAND et de ses élèves, qui ont le mieux étudié la question du point de vue clinique, ont bien mis en évidence que, comme dans l'athrepsie, où MARFAN a montré qu'arrivée à un certain

degré d'évolution elle devenait incurable, de même dans les états de carence réalisés dans les avitaminoses on peut observer des stades de curabilité et des stades d'incurabilité.

En d'autres termes, les troubles apportés par une alimentation défectueuse finissent par devenir incurables, comme si la nutrition était frappée de « mort fonctionnelle ». C'est en particulier ce qu'on observe à la phase avancée des avitaminoses C où l'acide ascorbique arrive à ne plus être fixé par l'organisme (MOURIQUAND et CŒUR).

MOURIQUAND, s'appuyant sur des études expérimentales portant sur de très nombreux cas, distingue dans l'évolution des dystrophies par carence vitaminée:

- a) une phase eutrophique;
- b) une phase dystrophique (irréversible) ;
- c) une phase intermédiaire.

C'est dans la phase eutrophique caractérisée par une nutrition pas ou peu troublée (assimilation et croissance quasi-normale) que cet auteur place comme premier stade, avant la période de carence affirmée, une période dite de précarence. Or c'est cette période qui, nous l'avons vu, en se plaçant du point de vue purement clinique, doit spécialement intéresser pédiatres et hygiénistes. La mise en évidence précoce des hypovitaminoses est donc d'une importance capitale pour la thérapeutique. Malheureusement on se heurte ici à des difficultés sérieuses, on n'a plus à faire en effet à des symptômes typiques ne laissant subsister aucun doute sur leur origine mais à des manifestations imprécises en rapport avec le simple appauvrissement de l'orga-

nisme en vitamine C. Nous décrirons les symptômes principaux qui doivent faire penser à une hypovitaminose C en les groupant en catégories.

Ce peuvent être tout d'abord des *symptômes fonctionnels* qui ouvrent la scène: MORAWITZ décrit parmi les prodromes du scorbut une sensation d'angoisse respiratoire, des douleurs précordiales et des douleurs vagues mal localisées dans les membres, lorsqu'il s'agit d'un enfant il crie, dort mal et pleure quand on le remue. DEMOLE attribue à un état de précarence scorbutique la fatigue printanière, qui disparaît sous l'influence de l'administration d'acide ascorbique (150 à 200 milligr. par jour); cette fatigue s'accompagne d'inappétence et de troubles du sommeil.

Des *symptômes généraux* peuvent apparaître, parmi lesquels la fièvre dite *fièvre préscorbutique*, notion bien établie par RIBADEAU, DUMAS et CHABRUN, LELONG. Il s'agit d'une fièvre élevée, irrégulière que rien n'explique, s'accompagnant simplement d'anorexie et d'arrêt de croissance et que fait disparaître l'addition de vitamine C au régime.

Parmi les signes objectifs, les *troubles de croissance* occupent le premier plan. Si la vitamine C ne compte pas en général parmi les facteurs de la croissance, elle doit cependant, comme toutes les vitamines, y jouer un certain rôle. La preuve en est dans l'arrêt de la croissance chez l'enfant soumis à une alimentation contenant un apport insuffisant en vitamine C: étant donné le rôle important de celle-ci dans les différents métabolismes, on peut concevoir que son absence relative retentisse indirectement sur le développement gé-

néral de l'individu. D'ailleurs là aussi l'administration de vitamine C amène assez rapidement un accroissement de la taille et du poids.

Les troubles digestifs manquent rarement au cours de l'hypovitaminose C. Ils peuvent constituer à eux seuls toute l'affection; ce sont, en dehors de l'anorexie déjà signalée et qui manque rarement, des vomissements, de la constipation ou au contraire (et plus fréquemment) une diarrhée tenace que rien n'améliore.

L'anémie est aussi un symptôme fréquent, surtout chez l'enfant où elle est particulièrement marquée, affectant la plupart du temps le type chlorotique très difficile à guérir par la médication martiale à laquelle il faut adjoindre la vitamine C.

Des troubles osseux et dentaires s'observent fréquemment. Les conséquences de la carence relative en vitamine C ne tardent pas à apparaître d'abord sur les dents à une époque où les autres symptômes de la maladie ne sont pas décelables, même histologiquement (VON EULER, WILTON, HÖJER et WESTIN, WALLKOFF). Il s'agit d'une sorte de dégénérescence des odontoblastes dont le protoplasma se réduit. Bientôt le canal dentaire s'incurve et s'obstrue progressivement par des dépôts calcaires qui détruisent la pulpe. D'ailleurs, après administration de vitamine C, on retrouve l'acide ascorbique au contact de l'émail et de la couche formatrice de la dent. On attribue également certaines caries au manque de formation de l'émail par carence en vitamine C (MORAWITZ, REYHER). Les modifications des gencives et le gonflement suivi d'hémorragies font partie du syndrome scorbutique proprement dit.

L'action de la vitamine C sur les dents et les gencives est d'ailleurs connue depuis très longtemps, puisqu'on retrouve en 1563 une recette empirique de MATHIOLUS et une autre de TABERNAEMONTANUS-BAUHINUS en 1731, recommandant l'emploi d'aubépine (plante riche en vitamine C) pour le traitement des hémorragies dentaires et sous forme de poudre dentifrice pour affermir les gencives.

Au point de vue osseux indépendamment des hémorragies sous périostées qu'on rencontre dans la carence totale scorbutique, on peut trouver dans les états d'hypovitaminose une tendance à la décalcification, ce qui est à rapprocher de l'action heureuse de l'acide ascorbique dans la consolidation des fractures (ISRAEL et FRAENKEL, HANKE, JENEY et KOSPA).

L'attention peut être attirée dans les cas de carence C frustes, et cela plusieurs mois avant l'apparition des symptômes scorbutiques, sur un fléchissement de l'immunité et une diminution de la résistance générale aux infections. Il est frappant en effet de constater les différences qui existent dans la durée de l'évolution de nombreuses infections de l'enfance avant et après la thérapeutique à la vitamine C (CONTI-REYHER). Dans les cas de carence relative, la résistance aux infections a été trouvée nettement amoindrie vis-à-vis de la tuberculose (MAC CONKEY et SMITH-MOURIQUAND), les pneumococcies (WAMOSCHER), les staphylococcies (FINDLAY), les streptococcies (JACKSON et MOODY), les colibacillooses (MOURIQUAND, ROCHAIX, MICHEL) vis-à-vis également de diverses affections organiques: des affections de la glande thyroïde, spécialement de la

maladie de Basedow (DEMOLE et IPPEN, LÖHR), les affections de la glande surrénale (ZILVA, BOURNE, KOŁODZIEJSKA et SZLENDAKOWA).

Les signes des hypovitamines C sont donc nombreux, mais aucun d'entre eux n'est véritablement pathognomonique et, si quelques-uns, comme l'anémie, les troubles fonctionnels et digestifs sont relativement constants, la plupart ne constituent que des signes peu nets et peu spécifiques.

Les états de précarence C ont pu être réalisés expérimentalement par MOURIQUAND et ses élèves : M^{lle} WEILL, P. MICHEL, BERNHEIM, BERTOYE, à l'aide de régimes équilibrés, mais comportant une carence partielle en vitamine C. On constate alors au début que la symptomatologie est très lente à s'installer, ce qui a permis à MOURIQUAND d'arriver à la notion pleine d'intérêt de carence inapparente. Chez l'animal, on remarque plus particulièrement l'arrêt de la croissance staturale et pondérale, parfois de la fièvre et surtout une évolution très irrégulière; les signes pouvant s'atténuer ou présenter des reprises plus ou moins marquées. C'est en quelque sorte une phase d'adaptation de l'organisme à la carence, où on a toutes les apparences cliniques d'une bonne santé, que vient contredire à un moment donné l'installation assez rapide d'un état de carence manifeste; c'est ici qu'apparaît l'importance de ce que MOURIQUAND a appelé les « facteurs de révélation ».

Parmi ces *facteurs révélateurs* le déséquilibre nutri-

tif joue un très grand rôle, il accélère expérimentalement la transformation de l'état de carence inapparente en carence manifeste. Tout se passe comme si l'état de précarence avait besoin, pour s'établir, d'une déficience partielle en vitamine, le régime gardant par ailleurs un équilibre à peu près suffisant (MOURIQUAND). Des modifications d'autres facteurs que la vitamine C dans le régime expérimental, qui est à la base du scorbut latent, amènent rapidement, sans qu'il y ait hyponutrition, sa transformation en scorbut complet.

De même on a constaté que le scorbut restait à l'état latent chez les sujets sous-alimentés et ne se manifestait vraiment que lorsqu'on venait à rétablir, par le même régime, une alimentation plus abondante. L'augmentation de l'écart calories-vitamine domine alors le trouble nutritif.

Il s'agit donc par là d'une sorte d'équilibre instable que des facteurs nombreux peuvent rapidement modifier: ce peuvent être des facteurs alimentaires, comme ceux qui viennent d'être indiqués ou des facteurs infectieux ou toxiques, les constatations de HESS à ce sujet sur l'intervention de l'infection sur des sujets carencés ont la valeur d'une expérience. *Même la simple augmentation du métabolisme peut agir dans ce sens, comme celle qui peut être réalisée par des injections d'extrait thyroïdien* (MOURIQUAND, MICHEL et SANYAS).

A côté des facteurs révélateurs, il faut signaler les *causes prédisposantes*: en effet, parmi des enfants soumis tous au même régime, il en est qui plus facilement

que d'autres présenteront des signes de scorbut fruste. La débilité congénitale, la prématuration, les diverses névropathies et déficiences mentales, les dyspepsies seraient pour certains auteurs (SECHEL) des causes de prédisposition fréquentes.

Comparativement à ces notions cliniques et expérimentales, GIROUD et LEBLOND ont établi au point de vue anatomique et chimique, l'existence de carences frustes. Expérimentant, chez le cobaye, avec leur méthode histo-chimique au nitrate d'argent acide, ces auteurs ont observé, en dosant la vitamine C dans les organes durant les jours qui suivent la mise au régime hypovitaminé, que le taux y diminue rapidement puis se stabilise à un niveau nettement inférieur au standard normal. Il se constitue donc une sorte de précarence chimique correspondant à l'état de précarence clinique de MOURIQUAND.

Comme on peut s'en rendre compte et comme nous l'avons déjà fait remarquer, tous les signes cliniques décrits dans les états de précarence C n'ont rien de spécifique, ce peuvent être aussi bien les signes d'une dystrophie d'autre nature ou d'une infection plus ou moins latente. Cependant MOURIQUAND déclare que c'est certainement dans le domaine de la vitamine C qu'on a le plus de chance de rencontrer des états d'hypovitaminose. Récemment, FREDERIKSEN a trouvé, au cours d'une enquête portant sur les enfants des écoles de Copenhague, des cas relativement nombreux de scorbut latent. Mais les seuls signes d'hypovitaminose C qu'il découvrit furent la plupart du temps le manque d'appétit et une hématurie essen-

tielle. Il faut signaler en outre que, dans des cas assez nombreux, on peut voir apparaître un syndrome d'hypovitaminose, alors que le régime bien équilibré comporte suffisamment de vitamine C. Ces cas rentrent dans le cadre de ce que MOURIQUAND a désigné en 1925 sous le nom de carences digestives, carences d'assimilation. Cette conception permet de comprendre l'inefficacité dans certains cas de la vitamine C administrée par os, celle-ci étant altérée et détruite par les sucs digestifs ou la flore microbienne intestinale.

Nous devons donc compter trouver dans l'avenir que le domaine des hypovitaminoses englobera encore de nombreux syndromes morbides, dont nous ne saisissons pas encore actuellement les rapports avec les vitamines. L'évolution de ces carences frustes s'oppose à celle des maladies infectieuses, qui procèdent rarement avec insidiosité à leur début, et qui prennent rapidement l'allure de manifestations typiques facilement reconnaissables. Ici, au contraire, le manque de spécificité des symptômes et leur imprécision constitue une grosse difficulté pour la mise en évidence des états d'hypovitaminose. S'il est important d'arriver à chiffrer le standard en vitamine C d'un organisme, il ne faut pas oublier que le but primordial est d'arriver à établir les quantités optima qui correspondent à la ration alimentaire idéale et de veiller à ce qu'elles lui soient en toutes circonstances incorporées.

Il importe donc d'arriver, malgré ces difficultés, à déceler sous ces aspects vagues les troubles résultant de l'absence relative de vitamine C. Pour en affirmer l'origine et les rapporter à coup sûr à une carence, il faut

donc, indépendamment de l'argument thérapeutique (disparition des symptômes après administration d'acide ascorbique) s'efforcer :

1° De trouver des moyens de mettre en évidence précocement les états de carence fruste; c'est la méthode des tests dont on saisit ici tout l'intérêt pronostique et thérapeutique.

2° De vérifier la valeur de ces tests :

- a) en les contrôlant sur l'homme;
 - b) en les appliquant aux carences C connues, supposées ou provoquées.
-

DEUXIÈME PARTIE

LES TESTS D'HYP OVITAMINOSE C

Nombreux sont les auteurs qui se sont occupés de la vitamine C, beaucoup dans un but purement scientifique, quelques-uns seulement dans l'espoir d'arriver à dépister les carences frustes et les traiter précocement. Néanmoins, parmi les travaux d'ordre général, moins directement pratique, on peut trouver des directives qui permettent d'imaginer des tests révélateurs des états d'hypovitaminosé C.

Ces tests sont de natures très différentes.

Suivant qu'on cherche à mettre en évidence la déficience en vitamine C en la dosant elle-même:

Ce sont:

1) les *tests histologiques* qui recherchent la vitamine C dans les tissus;

2) les *tests chimiques* qui la décèlent dans les humeurs;

ou bien qu'on s'applique à dépister les premiers symptômes de la carence, ce sont:

3) les *tests cliniques*;

4) les *tests radiologiques*.

Enfin, certains auteurs décrivent un *test thérapeutique* qui consiste dans la disparition des symptômes

que l'on croit en rapport avec une carence par l'administration de vitamine C. Ce test, à vrai dire, n'a qu'un intérêt très relatif: en effet, d'une part si l'on est en présence de symptômes faisant penser au scorbut, le test devient inutile parce qu'il ne déce le pas la carence suffisamment précocement; d'autre part, si l'on n'a à faire qu'à des signes vagues, sans spécificité, leur disparition sous l'influence de l'acide ascorbique ne peut suffire à constituer un test rigoureux, car ces symptômes peuvent très bien relever d'affections diverses n'ayant avec la déficience en vitamine C que des rapports nuls ou fort éloignés.

Nous exposerons donc successivement les épreuves qui ont été proposées dans le dépistage précoce des états d'hypovitaminose C en insistant sur ceux d'entre eux qui peuvent présenter un intérêt quelconque par leur adaptation facile à une enquête d'hygiène.

CHAPITRE I

LES TESTS HISTOLOGIQUES

Pour mettre la vitamine C en évidence dans l'intimité des tissus, on peut s'adresser à la méthode que TILLMANNS a décrite en 1926 au 2.6 dichlorphénolindophénol, réactif que nous retrouverons dans le dosage de la vitamine C dans l'urine. La solution bleue de ce corps se décolore en présence d'un réducteur comme l'acide ascorbique. Le réactif colorant préalablement acidifié par l'acide acétique a été titré avec une solution d'acide ascorbique. Cette méthode, appliquée aux produits organiques, est justiciable de nombreuses critiques que nous nous réservons d'étudier lorsque nous envisagerons le dosage de la vitamine C dans les urines.

GIROUD et LEBLOND, dont les travaux sur la répartition de la vitamine C dans les tissus, sont les plus importants, ont mis sur pied une méthode plus précise qui utilise les propriétés réductrices de l'acide ascorbique sur le nitrate d'argent. De nombreux auteurs ont employé cette méthode macroscopiquement (HAMILTON, QUICK, SIERHS et MILLER, HARRIS, GOUGH

et ZILVA) en mettant simplement en présence les tissus étudiés avec le réactif. GIROUD et LEBLOND emploient le nitrate d'argent acide, l'acidité ayant pour but de rendre le nitrate plus stable et d'empêcher dans une certaine mesure les autres réducteurs d'agir. Ces auteurs considèrent la réaction comme tout à fait spécifique à condition d'opérer à froid, à l'obscurité et en un temps très court; les tissus sont préalablement vidés de leur sang et le réactif est injecté dans les vaisseaux, on obtient alors en présence de la vitamine C un précipité noir d'argent métallique.

LEBLOND a pu montrer ainsi qu'il existait:

a) des organes riches en vitamine C comme les surrénales, l'hypophyse, les glandes génitales, le corps jaune, le foie;

b) des organes pauvres ou exempts de vitamine C: thyroïde, thymus, poumon, tissu conjonctif, tissu adipeux.

c) des organes de passage: intestin, sang, reins.

Il a pu préciser, en outre, le cycle de la vitamine C dans l'organisme et ses rapports avec les constituants cellulaires.

Dans un autre ordre d'idées HÖJER, de Stockolm, a indiqué en 1924 une méthode histologique qui permet de déceler les premiers troubles du scorbut à un stade où la carence est encore à l'état latent sous les formes inapparentes décrites par MOURIQUAND. La méthode consiste dans un examen sur coupe de la racine des dents, qui montre alors les altérations que nous

avons indiquées dans la description des états d'hypovitaminose.

Si intéressants que soient ces résultats au point de vue physico-chimique et physiologique, il est bien évident que ces méthodes histologiques ne sauraient être appliquées dans la pratique et ne présentent par conséquent qu'un intérêt éloigné au point de vue qui nous intéresse de la clinique et de l'hygiène générale de l'alimentation.

CHAPITRE II

LES TESTS CHIMIQUES

La vitamine C, qui intervient dans le développement des métabolismes les plus divers, suit un cycle déterminé dans l'organisme; sa mise en évidence à des stades différents de ce cycle offre un gros intérêt pour le dépistage précoce des états de carence fruste. Nous venons de voir que la méthode histo-chimique, si elle permet de suivre la destinée de la vitamine C absorbée et sa fixation au niveau des parenchymes, ne peut malheureusement être appliquée en clinique, force nous est donc de nous rabattre sur les liquides biologiques qu'on peut prélever facilement sur le vivant et dans lesquels on peut espérer trouver le reflet du comportement de la vitamine C dans un organisme.

1) Dosage de la vitamine C dans le sang.

Il était assez naturel de rechercher d'abord la présence de vitamine C dans le sang, véhicule habituel de tous les éléments de la nutrition. Mais la question est difficile parce que, la vitamine C étant un facteur in-

termédiaire des métabolismes, son taux dans le sérum sanguin n'est pas toujours fixe; d'ailleurs une bonne partie de la vitamine C s'y trouve sous forme oxydée reversible qui échappe en partie au dosage, celui-ci étant basé sur le pouvoir de réduction de l'acide ascorbique. Néanmoins, tenant compte de ces considérations, GABBE a mis au point une méthode de dosage dans le sérum sanguin: sa technique est la suivante:

25 cc. de sérum ou de plasma oxalaté sont déféqués avec 25 cc. d'une solution à 20 % d'acide trichloracétique. Le filtrat (25 cc.) est neutralisé avec une lessive de soude à 10 % et acidifié avec 2,5 cc. d'une solution à 2,5 % de phosphate de soude monosodique. On fait passer dans cette solution durant 6 heures de l'hydrogène sulfuré et celui-ci est éliminé par un courant d'azote. La solution est à nouveau neutralisée avec une lessive de soude et acidifiée légèrement avec quelques gouttes d'acide acétique à 3 %. Le dosage s'effectue alors à l'aide d'une solution 1/1000 de 2.6 dichlorphénolindophénol.

GABBE admet qu'en employant cette méthode aucune autre substance réductrice n'intervient dans le sérum pour troubler la réaction. Le taux de vitamine C du sérum chez l'individu normal serait de 0,70 milligramme pour cent.

L'auteur admet que sa méthode peut servir de test d'hypovitaminose et il l'a confronté avec les autres tests connus, en particulier avec la méthode clinique de GÖTHLIN que nous décrirons plus loin, nous nous réservons de signaler à cette occasion les conclusions qui ont été tirées.

Recherchant quelle est l'action de l'alimentation sur le taux de vitamine C dans le sérum, GABBE a obtenu les résultats qui sont consignés dans le tableau 2, chez des sujets atteints d'affections diverses.

TABLEAU II

*Action de l'alimentation sur le taux de Vitamine C
dans le sérum sanguin (d'après GABBE)*

Affections en cours	Avant	Après	Régime
1) Rétrécissement mitral ..	0,58	0,21	7 jours de régime pauvre en vitamine C
2) Hémiplegie	0,74	0,40	
3) Douleurs fonctionnelles .	0,76	0,50	
4) Bronchite chronique. . .	0,79	0,45	
5) Artériosclérose	1,04	0,58	
6) Insuffisance mitrale . . .	0,98	0,63	
1) Polyglobulie	0,18	0,59	7 jours de régime riche en vitamine C
2) Hypertonie	0,54	0,65	
3) Angine de poitrine . . .	0,41	0,68	
4) Polynévrite	0,71	0,81	
5) Sclérose rénale	0,72	1,06	
6) Artériosclérose	0,55	1,15	
1) Pyelocystite	0,23	1,04	10 jours d'administration de 90 milligrammes d'acide ascorbique
2) Néphrite chronique. . . .	0,37	1,12	

La baisse après régime pauvre est de l'ordre de 0,26 à 0,46 milligrammes pour cent et l'augmentation du taux de vitamine C dans le sérum après régime riche ou administration d'acide ascorbique est très nette. GABBE admet toutefois qu'en présence de chiffres inférieurs de vitamine C dans le sérum, on peut conce-

voir, outre la carence du régime alimentaire, l'intervention de toute une série de facteurs endogènes (réserves de vitamine C dans certains organes, influences endocriniennes, destruction dans l'estomac ou l'intestin, besoins accrus pour les divers métabolismes, excrétion exagérée).

L'auteur a cherché également à établir par ce procédé le rôle des infections sur le standard en vitamine C, il a trouvé sur 90 cas des chiffres très différents, allant de 0,10 milligramme à 1,10 milligramme; il semble qu'il existait un rapport entre ces chiffres et la gravité de l'affection en cours ainsi qu'avec son stade évolutif, les chiffres les plus élevés étant obtenus chez les malades légers ou les convalescents.

Malgré les résultats très variables obtenus chez différents individus (voir 1^{re} colonne du tableau 2) cette méthode paraît intéressante à retenir pour l'étude de la vitamine C dans des cas particuliers, pendant une période déterminée, mais il semble difficile de l'adapter à une enquête portant sur une grande collectivité.

2) Dosage de la vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien.

PLAUT et BULOW ont établi la présence de vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien, ils ont constaté que son taux dépend essentiellement de l'âge: habituellement élevé chez l'individu jeune, il diminue avec l'âge jusqu'à atteindre une valeur extrêmement minime dans la vieillesse. Ayant découvert cependant des chiffres de vitamine C très inférieurs chez quel-

ques sujets jeunes, ces auteurs les ont attribués à un apport alimentaire insuffisant. Effectivement l'administration d'acide ascorbique élève assez rapidement le taux dans le liquide céphalo-rachidien et l'y maintient élevé tout le temps que dure l'expérience. Le dosage de la vitamine C dans ce liquide pourrait donc, d'après PLAUT et BULOW, servir à la recherche des états d'hypovitaminose C. Ils citent à l'appui de cette thèse le cas de sujets soumis à un régime relativement carencé et chez lesquels le taux de vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien baissait très rapidement, et celui d'un schizophrénique de 35 ans qui, après un séjour de deux ans à l'hôpital, ne présentait plus que des traces de vitamine C dans son liquide céphalo-rachidien; quelque temps après le dosage, survenaient des signes de scorbut qui disparurent après administration d'acide ascorbique en même temps que le taux dans le liquide céphalo-rachidien passait de 0,2 milligramme à 1,2 milligramme pour cent. D'après PLAUT et BULOW, les conditions de dosage sont ici meilleures que dans le sang et même dans les urines dans lesquelles, comme nous le verrons, se trouvent des substances réductrices qui viennent fausser les résultats des réactions. Le liquide céphalo-rachidien, représenterait au contraire, d'après eux, le produit organique qui suit le mieux les variations de richesse de l'organisme en vitamine C.

MARINESCO, BUTTU et OLTEANU, s'inspirant des travaux de PLAUT et BULOW, ont dosé l'acide ascorbique dans le liquide céphalo-rachidien, d'après la méthode de TILLMANNNS au 2.6 dichlorphénolindophénol: ils ont trouvé que chez les sujets normaux les chiffres varient dans des limites assez larges.

Mais, outre qu'il est difficile et non sans inconvénient de pratiquer des ponctions lombaires répétées à de nombreux individus, il apparaît que ce test est malgré tout assez infidèle du fait en premier lieu des variations considérables des valeurs de vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien suivant l'âge, du fait aussi des modifications importantes que peuvent y apporter en dehors de toute carence nutritive des facteurs comme la fièvre ou les insuffisances de fonctions psychiques sur l'intervention desquelles BERSOT a attiré l'attention.

3) La vitamine C dans les urines.

L'étude des variations du taux de la vitamine C dans les urines est certainement plus pratique et plus intéressante. Nombreux sont les auteurs qui se sont occupé de la question: en Angleterre et en Hollande : HARRIS et RAY, JONHSON et ZILVA, VAN ECKELEN en Allemagne : SCHRÖDER, AMMON et HINSBERG, VON DRIGALSKY, GABBE; en France, ROHMER et BESSZONOFF, pour ne citer que les principaux. La plupart ont cherché à établir une méthode de dosage suffisamment spécifique mais peu d'entre eux ont envisagé la possibilité de baser sur une réaction déterminée un test permettant de mettre en évidence précocement les états de carence fruste.

Pour arriver à ce but il nous faut donc étudier:

- 1) Les réactions qui peuvent déceler la vitamine C dans les urines;
- 2) L'excrétion normale de la vitamine C;

3) Les modalités suivant lesquelles s'effectue cette excrétion et les facteurs qui peuvent la modifier.

Les réactions sont nombreuses, toutes se basent sur la propriété la plus remarquable de la vitamine C, son grand pouvoir de réduction. JONHSON et ZILVA, BENJAMIN et HESS, ainsi que VAN EECKELEN, EMMERIC, JOSEPHY et WOLFF ont montré en effet que dans l'urine la vitamine C représentait la substance réductrice par excellence d'où l'on a déduit les méthodes de titration. Nous verrons que toutes ces méthodes de dosage sont plus ou moins critiquables du fait de la présence presque constante dans les liquides biologiques et surtout dans l'urine de substances réductrices autres qui interviennent d'autant plus qu'on utilise des moyens d'oxydation ayant un potentiel réducteur notablement plus élevé que celui de l'acide ascorbique. Parmi ces substances qui viennent troubler les réactions il faut citer surtout le glutathion, la cystine, les pigments de l'urine qui, se trouvant à l'état natif, ont un pouvoir réducteur assez énergique.

Dans le dosage de la vitamine C dans l'urine il faut donc chercher à éliminer le plus possible la part qui revient à l'intervention de ces corps en opérant en milieu fortement acide. En effet, ces substances n'étant pas excrétées en quantités rigoureusement constantes, on ne peut déduire d'une modification du pouvoir réducteur de l'urine une modification parallèle du taux de la vitamine C.

Pour le sujet qui nous occupe, l'idéal est de trouver une réaction de dosage de la vitamine C dans l'urine qui soit à la fois simple, rapide, suffisamment spécifi-

que et pouvant s'appliquer à de nombreux cas pour constituer la base d'une enquête.

Nous exposerons donc successivement les méthodes chimiques de dosage en nous limitant aux principales, pour chacune d'elles une étude critique s'impose basée sur les conditions que nous venons d'énumérer.

De toutes les réactions, la plus ancienne en date est certainement celle que BESSZONOFF a décrite en 1926 dans un Compte Rendu à l'Académie des Sciences. Elle utilise comme réactif l'acide phospho-mono-molybdo-tungstique de formule:



isolé par BESSZONOFF en 1921. Ce corps a la propriété de réduire la vitamine C avec une coloration violette due à une réduction irréversible produisant un spectre d'absorption aux environs de 575 μ .

La préparation du réactif est longue et minutieuse, elle nécessite toute une série d'opérations consistant dans l'action du tungstate de soude sur l'acide phospho-molybdique, une première cristallisation dans une solution sulfurique de concentration déterminée, puis une deuxième cristallisation et une vérification de la pureté du produit avec une solution de pyrogallol à 1/1000.

En présence de vitamine C le réactif de BESSZONOFF donne une coloration violette, mais le rapport qui existe entre cette coloration et la vitamine C de l'urine a été très discuté. Certains auteurs admettent la valeur de ce test chimique et son équivalence avec le test biologique. D'autres, au contraire (ZILVA), con-

sidèrent qu'un autre corps réducteur accompagnant toujours la vitamine C donne naissance à la coloration violette; en effet, celle-ci, d'après BESSZONOFF lui-même, ne peut identifier exactement la vitamine C active, car il a pu constater que :

1° l'intensité de coloration d'un jus antiscorbutique ne correspond que très approximativement au degré d'activité de ce jus.

2° un léger chauffage diminue l'activité d'un jus et peut faire augmenter l'intensité de la coloration.

3° l'urine des cobayes, pourvus abondamment en herbe fraîche, donne la coloration alors que son action antiscorbutique n'a pas pu être démontrée.

Néanmoins, BESSZONOFF admet qu'il existe un rapport entre la vitamine C du régime et la coloration de l'urine, l'absence de la réaction indiquant que la dose optima de vitamine C ne se trouve pas dans la ration alimentaire.

Mais la réaction de BESSZONOFF n'est pas spécifique, car elle peut être produite par d'autres composés réducteurs (hydroquinol, quinhydrol) qui donnent également une coloration violette. BESSZONOFF, répondant lui-même aux objections qu'on a apportées à sa méthode, a bien montré qu'il fallait distinguer ce qu'il a appelé la réaction du tanin, qui se traduit par une coloration jaune brun virant au violet quand le réactif est introduit en excès. Malgré cette cause d'erreur, la réaction serait néanmoins utilisable en évitant tout excès de réactif, celui-ci se fixant d'abord sur la vitamine, le surplus se fixant seulement sur les autres corps comme les tanins.

ROHMER, BESSZONOFF et STOERR ont essayé d'appliquer cette méthode à la recherche des premiers signes de la carence C, la réaction serait négative après 4 ou 5 jours d'avitaminose C chez le cobaye, alors que les premiers signes de scorbut ne se manifesteraient que du 18^e au 23^e jour; le traitement à l'acide ascorbique ferait réapparaître la réaction. Ces résultats ont été combattus par MOURIQUAND et CŒUR, qui n'ont pas trouvé de précession dans la disparition de la réaction par rapport aux signes cliniques: chez les cobayes carencés la coloration subsiste après l'apparition des premières douleurs. Ces auteurs concluent donc que la réaction de BESSZONOFF ne peut être utilisée dans la recherche des signes précoces de précarence.

De toute façon, il s'agit d'une méthode longue et compliquée, difficile à employer sur une grande échelle et que la plupart des auteurs s'accordent à trouver insuffisamment spécifique malgré les remarques de BESSZONOFF concernant les précautions à prendre, en particulier pour la réaction des phénols.

*
**

La méthode de dosage de la vitamine C par l'iode est sujette aux mêmes critiques. Elle est basée sur le pouvoir de fixation de l'iode dans l'urine sur l'acide ascorbique en réaction acide: on utilise le virage au bleu de l'iode en excès sur l'amidon.

Nous ne décrirons pas en détail cette méthode car elle représente certainement l'une des plus imprécises: outre qu'il est parfois difficile de saisir le moment du

virage, la proportion des corps réducteurs autres que l'acide ascorbique qui interviennent dans ce cas est certainement très grande car, même en réaction acide, l'iode oxyde encore la cystine, le glutathion, les pigments, etc... D'ailleurs, comme nous le verrons, les chiffres que fournit cette méthode sont notablement plus élevés que ceux qui sont établis par d'autres procédés, ce qui semble indiquer la participation importante des autres substances réductrices. KUHNAU a recommandé, dans l'emploi de la méthode iodométrique, l'addition d'une solution fortement concentrée d'iodure de potassium, car d'après BIERICH et KALLE, l'iodure de potassium empêcherait le pouvoir de fixation de l'iode sur la cystine. Pratiquement, cette addition n'a aucune influence sur l'acide ascorbique et n'en trouble donc pas le dosage. Avec cette modification, on obtient des chiffres d'acide ascorbique plus bas, donc vraisemblablement plus proches de la valeur réelle. Malgré cette correction, il y a encore certainement dans l'urine d'autres substances réductrices qui interviennent suffisamment pour que la méthode reste une des moins spécifiques.

Plus précis est le *procédé de dosage au 2-6 dichlor-phénolindophénol* indiqué par TILLMANNNS en 1928. Le réactif utilisé, qui est bleu en solution, se montre analogue à celui de BESSZONOFF par sa réductibilité facile à l'état de leucodérivé incolore. HARRIS et RAY le considèrent comme un des meilleurs, nettement supérieur en tous cas à l'iode dont les résultats sont toujours bien plus élevés. La spécificité de la méthode repose, d'après WIDENBAUER, sur:

1° La propriété du réactif de n'être décoloré *rapidement* que par des substances à pouvoir réducteur élevé comme l'acide ascorbique.

2° Sur le fait qu'en limitant le temps de réduction à quelques minutes (2 ou 3) au plus, l'action des substances à pouvoir réducteur plus faible que celui de l'acide ascorbique se trouve en partie éliminée. Il est nécessaire, en outre, dans ce but d'opérer en milieu fortement acide (pH 2,7) (JUNG) le réactif prend alors une coloration rose.

La technique est la suivante: A 10 cc. d'urine on ajoute 1 cc. d'acide acétique; on peut diluer l'urine avec de l'eau distillée de façon à atténuer la coloration propre de l'urine qui peut être gênante. On dose avec une solution titrée de dichlorophénolindophénol qu'on laisse écouler goutte à goutte jusqu'à ce que la teinte rose persiste durant 30 secondes.

Une précaution importante doit être prise: le dosage doit avoir lieu aussitôt que possible après la miction, l'urine abandonnée un certain temps à l'air perd en effet, son pouvoir de réduction par oxydation au contact de l'oxygène de l'air. Il est remarquable de constater à ce sujet, que ce ne sont pas toujours les urines les plus riches en vitamine C qui présentent les pertes proportionnellement les plus fortes. Le meilleur moyen de conservation consiste à acidifier l'urine dès que possible.

De nombreux auteurs ont utilisé cette méthode: HARRIS et RAY, Von DRIGALSKY, BUKIN, GLASSMANN, GULDAGER, etc...; ils lui reconnaissent, d'une

façon générale, le mérite d'être simple, rapide et relativement sûre.

Elle a subi cependant des critiques (GABBE, AMMON et HINSBERG) : la coloration propre de l'urine crée souvent des difficultés, d'autre part la réaction est souvent assez prolongée, de sorte qu'il est difficile de saisir le moment précis du virage. Enfin, tout en étant plus spécifique que l'iode en particulier, le dichlorphénol est encore susceptible, en milieu fortement acide, d'oxyder des corps comme la thionine qui a été considérée par SULLIVAN et HESS, comme un constituant régulier de l'urine.

*
* *

Beaucoup d'autres procédés de dosage ont été préconisés : des méthodes colorimétriques variées ; la méthode de KOTAKE et NISHIGAKI est basée sur la propriété que possède l'acide ascorbique de donner avec la phénylhydrazine un osazone très difficilement soluble, mais ce procédé échoue avec l'urine.

MARTINI et BONSIGNORE ont établi une *méthode à l'aide du bleu de méthylène*, qu'ils déclarent être la plus spécifique. Ce produit est réduit avec décoloration par l'acide ascorbique en milieu faiblement acide. La solution étudiée est examinée sous éclairage et comparée avec une solution colorée témoin. Ce procédé semble donner des résultats se rapprochant plus de la vérité, comme en témoigne le tableau III, établi par AMMON et HINSBERG, qui permet de comparer les chiffres obtenus par les différentes méthodes que nous avons indiquées.

TABLEAU III
Acide ascorbique dans l'urine (% en milligrammes)

Echantillons d'urine	Méthode à l'iode	Méthode au dichlorphénol- indophénol	Méthode au bleu de méthylène
I	5,3	1,62	1,23
II	12,75	2,79	1,65
III	7,52	2,18	1,66
IV	8,80	4,87	4,87
V	18	3,31	0,69
VI	36,8	23,9	16,8

Mais comme la méthode à l'iode, cette réaction nécessite d'assez nombreuses manipulations, elle ne peut guère être utilisée que dans un laboratoire, son emploi est donc rendu difficile dans une collectivité nombreuse.

*
* *

De cette revue rapide des principales réactions de dosage de la vitamine C dans l'urine, il ressort qu'il est bien difficile de trouver un procédé répondant exactement aux caractères que nous avons posés au début de cette étude. Il semble que seule la méthode au dichlorphénol indophénol puisse s'appliquer facilement au but que nous recherchons, c'est pourquoi nous nous y sommes arrêtés pour les raisons suivantes:

1° Méthode simple et rapide et par conséquent, facile à appliquer en clinique dans une enquête portant sur un nombre de cas relativement élevé.

2° Méthode suffisamment spécifique sous les conditions qui ont été indiquées (dosage rapide, urines fraîches).

Nous décrirons plus loin, la technique que nous avons utilisée.

*
**

En moyenne, on admet que chez les gens soumis à un régime normalement équilibré, l'excrétion urinaire quotidienne de vitamine C varie dans les limites assez constantes de 1 à 3 milligrammes pour cent. En dessous de 1 milligramme pour cent, on peut parler d'hypovitaminose.

Comment et sous quelle influence se fait cette excrétion?

JOHNSON et ZILVA, qui ont étudié l'élimination de l'acide ascorbique chez l'homme, aboutissent aux conclusions suivantes:

« 1° L'élimination de l'acide ascorbique dans des conditions normales est variable. Elle dépend du degré de saturation de l'organisme en vitamine C et de la quantité absorbée avec l'alimentation. Si la teneur en acide ascorbique de l'organisme est normale, la quantité éliminée est plus ou moins constante. Le pourcentage d'acide ascorbique dans l'urine est proportionnellement plus bas quand de fortes doses sont absorbées, que lors d'absorption de faibles doses. »

« 2° Lorsqu'on fait absorber à une personne normalement nourrie, une certaine quantité de vitamine C, la proportion de cette dernière dans l'urine

« augmente en 4 heures environ et redescend en 24 heures à la normale. »

« 3° L'augmentation de la diurèse chez le sujet qui absorbe, par exemple, beaucoup de liquide, n'influence pas l'élimination de l'acide ascorbique. Pendant la nuit, cette élimination est faible, elle augmente dès le lever. »

Ces remarques méritent une discussion :

Les variations de l'excrétion de la vitamine C, suivant l'alimentation, sont faciles à comprendre, du fait que l'homme, sauf dans les premières semaines de sa vie, est incapable de faire la synthèse de la vitamine C, celle-ci lui est donc apportée exclusivement par l'alimentation. Mais, indépendamment de l'alimentation, d'autres facteurs peuvent modifier les besoins de l'organisme en vitamine C et par suite, retentir sur son excrétion .

Parmi eux les états pathologiques jouent certainement un grand rôle. Si BURCKHARDT et WEISER ont constaté une excrétion exagérée de vitamine C chez 64 enfants tuberculeux sans que cette excrétion soit en rapport avec la gravité des lésions, par contre la majorité des auteurs (STEPP, SCHRÖDER, GABBE, HARRIS et RAY) trouvent, au contraire, une diminution marquée de l'acide ascorbique et une élimination retardée lorsqu'on en administre. Seul peut être Von DRIGALSKY, conclut des nombreux dosages qu'il a pratiqués que l'excrétion de vitamine C, n'est pas influencée par les infections, mais ses résultats sont mis en doute par GABBE qui les attribue, non sans raison, au manque de spécificité de la méthode de dosage employée

(méthode à l'iode). Il est assez logique de penser d'ailleurs, étant donné le rôle important de la vitamine C dans les métabolismes les plus divers, que l'accroissement des besoins créés par l'infection, entraîne une diminution de l'élimination, l'organisme remplissant à nouveau ses réserves. Cette conception est appuyée encore par les résultats obtenus par GABBE, dosant la vitamine C dans le sang au cours des états pathologiques et par ceux de *l'épreuve de saturation* que nous allons maintenant exposer.

■
* *

La plupart des auteurs s'accordent pour constater que lorsqu'on administre à un sujet en état d'équilibre nutritif des doses assez élevées d'acide ascorbique, on observe rapidement un retentissement sur l'excrétion urinaire. Si l'on donne de grosses quantités d'acide ascorbique (par exemple 300 milligrammes), on constate dans l'urine une excrétion de jour en jour plus élevée qui atteint son maximum environ vers le quatrième jour. Vraisemblablement l'organisme sain se sature en vitamine et élimine le surplus dans les urines (SCHRÖDER, HARRIS et RAY, JOHNSON et ZILVA).

D'après BERSOT, qui a utilisé comme nous, la méthode de TILLMANN, voici comment s'effectue l'élimination de l'acide ascorbique chez les sujets normaux examinés:

a) Avant toute préparation; b) pendant l'administration, 3 jours durant de 100 milligrammes, matin et soir d'acide ascorbique; c) après la cessation de cette administration.

« Dès l'absorption d'acide ascorbique, l'élimination
« de cet acide augmente rapidement dans l'urine pour
« atteindre en 1 ou 2 jours, son taux maximal; dès
« qu'on cesse l'administration d'acide ascorbique, par-
« fois quelques jours avant, la quantité éliminée va
« en diminuant. Cette quantité varie suivant chaque
« cas, quoique l'aspect général de la courbe reste à
« peu près le même » (voir fig. 1).

HARRIS et RAY ont eu l'idée d'utiliser cette épreuve de saturation chez les sujets supposés en état d'hypovitaminose, ils admettent que chez ces derniers, l'élimination ne répond pas aux doses administrées. YOUNG, CORLETTE, AKEROYD et FRANK ont constaté également, en utilisant l'épreuve de saturation, que les quantités de vitamine C absorbées n'élevaient pas l'excrétion chez les sujets en état de carence manifeste, l'ascension du taux urinaire n'apparaissant que lorsque la carence a disparu. Ces constatations ont été corroborées par celles que ces auteurs ont faites sur des sujets soumis à des régimes pauvres en vitamine C, et ils admettent que les taux quotidiens limites inférieurs de l'excrétion et de la saturation sont respectivement de 20 milligrammes et de 30 milligrammes pour cent de la dose d'épreuve.

L'épreuve de saturation offre donc un certain intérêt, car elle indiquerait dans ces cas l'existence d'une rétention importante de vitamine C dans l'organisme, en rapport avec un état de carence latente. On entrevoit donc la possibilité d'utiliser l'épreuve de saturation comme test de l'hypovitaminose C.

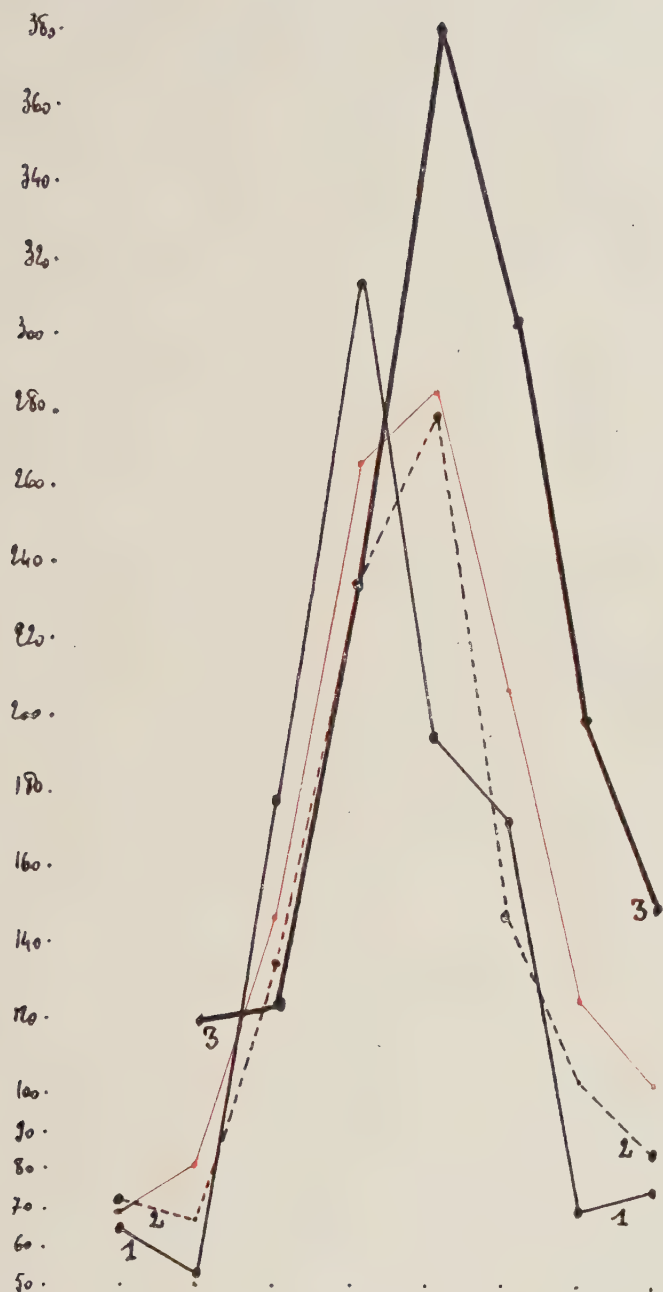


Fig. 1. — Epreuve de saturation.

Elimination urinaire de l'acide ascorbique dans 3 cas après administration quotidienne de 200 milligr. (d'après BERSOT)

— Courbe d'élimination moyenne

CHAPITRE III

LES TESTS RADIOLOGIQUES

La radiographie constitue un appoint utile dans le diagnostic du scorbut. Elle met en évidence l'hématome sous-périosté, et les lésions osseuses constituées. Ce procédé de diagnostic a été prôné par LEHNDORFF, MEYER et par COZZOLINO qui l'ont appliqué aux cas frustes ou incomplets montrant les lésions ostéopériostées à leur début. La déformation des extrémités costales en bouchon de Champagne a été décrite comme un des signes radiologiques les plus précoces du scorbut; elle est caractérisée par un élargissement de l'extrémité costale qui paraît soufflée avec une zone claire, entourée d'un liseré opaque.

FRAENKEL a décrit une ombre transversale intense, située aux extrémités de la diaphyse, correspondant à une zone de destruction au niveau de la région d'ossification; cette bande opaque serait pathognomonique mais elle manque souvent.

WIMBERGER a fait remarquer également l'existence d'une ligne opaque autour des noyaux épiphysaires des os longs qui seraient comme cerclés.

A vrai dire tous ces signes radiologiques n'ont que

peu d'intérêt, parce que la plupart sont trop tardifs, ils ne surviennent qu'au moment où la carence, durant déjà depuis un certain temps, s'est déjà affirmée par des signes cliniques qui la font soupçonner.

Les tests radiologiques pour cette raison d'une part et d'autre part, pour la difficulté qu'il y a à les appliquer sur une grande échelle, ne paraissent donc pas répondre à une réalisation pratique.

CHAPITRE IV

LES TESTS CLINIQUES

Difficultés de la question:

Les *méthodes cliniques* utilisées pour la « détection » des états de précarence ne sont pas très nombreux. On comprend, en effet, qu'il y ait quelque difficulté à mettre en évidence des signes cliniques spontanément inapparents ou qui ne sont pas, pour la plupart, rigoureusement spécifiques; c'est-à-dire nécessaires et suffisants pour démontrer l'existence d'un état d'hypovitaminose chez un sujet déterminé. D'autre part, nombre de procédés utilisables dans l'expérimentation chez l'animal, ne sont pas applicables à l'homme. Enfin beaucoup de méthodes d'investigation ne se prêtent pas à des enquêtes de grande envergure, telles que celles qui peuvent intéresser les hygiénistes. Certaines nécessitent l'hospitalisation. Mais si leur intérêt est moins grand au point de vue statistique, leur valeur n'en reste pas moins appréciable à titre de coups de sonde pratiquée dans certains milieux, dans le but de déceler des états de malnutrition et tout spécialement d'avitaminose latente ou fruste.

Malgré ces difficultés, étant donné le grand intérêt que présente la mise en évidence de ces tests en ce qui concerne la nutrition des collectivités d'enfants, des recherches ont été effectuées surtout à l'étranger, en vue de l'établissement de tests.

Parmi les signes du scorbut, expression pure de l'avitaminose C, un des plus notables en même temps que le plus précoce est constitué par les hémorragies. Certes, il ne s'agit pas, dans le domaine des carences frustes, des hémorragies cutanées ou muqueuses ou des hématomes sous-périostés et intramusculaires faciles à reconnaître, donnant naissance à des signes subjectifs et objectifs évidents et qui traduisent un état de carence manifeste assez avancé, qu'on ne rencontre aujourd'hui qu'assez exceptionnellement. Beaucoup plus discrètes sont les manifestations hémorragiques de précaréance qui demandent à être extériorisées. La fragilité capillaire en serait le premier indice. Nous avons vu que la vitamine C joue là un rôle protecteur empêchant la dégénérescence des parois capillaires en maintenant cette sorte de ciment intercellulaire qui en assure la cohésion et fait de la paroi vasculaire une membrane vivante. Cette fragilité créée par le défaut de la vitamine C est décelable cliniquement au niveau des capillaires cutanées les plus faciles à explorer. On peut utiliser pour cela des méthodes directes ou des méthodes indirectes.

La méthode directe est constituée par la capillaroscopie de LOMBARD et WEISS qui pourrait montrer des dilatations capillaires ou des raptus hémorragiques invisibles à l'œil nu.

Les méthodes indirectes, au contraire, cherchent à démontrer la fragilité capillaire, par des manœuvres spéciales, alors que l'existence des hémorragies dans la peau et dans les muqueuses, n'est pas encore macroscopiquement visible. Nous décrirons quelques-uns de ces procédés, tous se basent sur la facilité plus ou moins grande, suivant les sujets, de produire des hémorragies cutanées variables comme nombre et comme étendue et dont l'importance sert de critérium pour affirmer l'état de carence et en juger le degré. On agit sur les parois capillaires pour en explorer la résistance, en modifiant les pressions extérieures qu'elles supportent, soit en les augmentant par compression ou striction, soit en les diminuant.

Ainsi certains auteurs (DALLDORF, DA SILVA) ont cherché à créer les hémorragies à l'aide d'une ventouse aspiratrice en relation avec une pompe à vide et un manomètre. HOLMGREEN et H. LYTTKENS en Suède ont également utilisé cet appareillage, ils notent l'intensité du vide et la durée du temps d'application nécessaire pour l'apparition des premières hémorragies dont ils notent également l'intensité. La comparaison de ces divers ordres de chiffres leur a permis d'établir les différents degrés de fragilité vasculaire qui peuvent servir à déterminer le standard en vitamine C.

GÖTHLIN, Professeur de Physiologie à l'Université d'Upsal (Suède) a publié, en 1932, des travaux sur ce sujet, en décrivant une méthode d'exploration indirecte de résistance capillaire utilisable sur une grande échelle et que nous décrirons en détail puisque nous l'avons nous-même employée. Avant lui, Alfred-F.

HESS, R. STÉPHAN, RUMPEL et LEEDE s'étaient servi d'un procédé analogue, mais moins perfectionné (pose d'un garrot durant 3 minutes et recherche qualitative des pétéchie).

La méthode de GÖTHLIN consiste à exercer une pression manométrique au niveau du bras pendant un temps déterminé et à compter les pétéchie produites dans une zone délimitée. HESS avait déjà constaté que ce test se montrait positif dans le scorbut manifeste et aussi dans certains cas de scorbut latent dont il pouvait constituer un moyen de diagnostic accessoire. Le mérite de GÖTHLIN est d'avoir essayé d'adapter ce procédé par une technique rigoureuse à la recherche de carences latentes et à l'appliquer sur une grande échelle dans des collectivités. Il constata par l'expérimentation chez l'homme, que la résistance capillaire suivait parallèlement les modifications apportées par l'administration de jus de fruit dans des régimes scorbutigènes. Il y avait donc là possibilité d'établir de façon indirecte le standard individuel en vitamine C.

Pour que cette méthode ait quelque valeur, il faut, comme l'a montré GÖTHLIN, opérer dans des conditions assez rigoureuses qu'il a définies de la façon suivante. Il faut, tout d'abord, bien caractériser la situation forme et grandeur de la zone cutanée explorée. Dans ce but, l'auteur trace sur la peau un cercle de 6 centimètres de diamètre, dont le centre est situé au milieu du pli du coude. Chez l'enfant, au-dessous de 2 ans, on tracera un cercle analogue de 4 centimètres de diamètre. C'est dans l'intérieur de ce cercle, qu'on explorera, qu'il faut rechercher les pétéchie produites par la compression du bras.

La pression exercée doit être inférieure à la pression diastolique, si on ne veut pas produire, à coup sûr, par sa prolongation des lésions capillaires. GÖTHLIN préconise une pression de 50 millimètres de mercure. Il est nécessaire également de fixer la durée de la compression de façon à atteindre au mieux la sensibilité de la paroi vasculaire, cette durée a été fixée à 15 minutes.

Dans ces conditions, l'auteur considère qu'on peut classer les sujets, en ce qui concerne leur standard, en vitamine C, d'après l'échelle de résistance capillaire suivante:

Premier degré:

Avec une pression de 50 mm. de Hg. aucune petechie produite dans le cercle.

Deuxième degré:

Avec une pression de 50 mm. de Hg. de 0 à 6 petechies dans le cercle.

Troisième degré:

Avec une pression de 50 mm. de Hg. plus de 6 petechies dans le cercle.

Avec une pression de 35 mm. de Hg. 0 ou au plus 1 petechie dans le cercle.

Quatrième degré:

Avec une pression de 35 mm. de Hg. au moins 2 petechies dans le cercle.

Ces chiffres ont été établis après avoir fixé chez des individus normaux soumis à des régimes déterminés, l'état normal de résistance capillaire.

4 pétéchiés provoqués représentent, d'après GÖTHLIN, la limite supérieure de cet état normal. Grâce à cette méthode, GÖTHLIN pense pouvoir, en l'appliquant à de nombreux cas, établir de façon indirecte, le standard individuel en vitamine C.

Cette méthode, très employée dans les pays du Nord de l'Europe, est encore relativement peu connue dans les autres pays aussi après en avoir indiqué le principe, devons-nous la décrire minutieusement.

Appareillage de Gothlin.

Il comprend :

1° *Un timbre de caoutchouc* avec lequel on imprime sur la face antérieure du coude un cercle de 6 centimètres de diamètre pour les adultes et les enfants au-dessus de 2 ans, de 4 centimètres pour les enfants en-dessous de 2 ans (dans ce cas on multipliera les résultats obtenus par 2,25 pour obtenir des chiffres comparables). Le cercle doit avoir son centre au milieu du pli de flexion du coude.

2° *Une grande poire de caoutchouc* (type poire de POLITZER).

3° *Une presse à vis* à l'intérieur de laquelle on place la poire.

4° *Une manchette pneumatique* analogue à celle qu'on utilise pour la prise de la tension artérielle.

Cette manchette doit avoir des dimensions en largeur bien déterminées :

12 centimètres de large pour les adultes et enfants au-dessus de 10 ans ;

8 centimètres de large pour les enfants entre 5 et 10 ans ;

5 centimètre de large pour les enfants en-dessous de 5 ans .

Il est en outre nécessaire que la manchette de toile ne

dépasse pas de plus de quelques millimètres la partie caoutchoutée, de façon à ne pas créer de striction supplémentaire sur le bras.

5° *Un manomètre à mercure*, sur lequel seront bien indiquées les pressions correspondant à 50 millimètres et 35 millimètres de mercure.

6° *Un système de tubes* en métal et en caoutchouc étanche destiné à assurer les connexions entre les différentes parties de l'appareil.

Il est utile en outre de se munir d'un verre pour vitropression et d'une loupe de 5 dioptries pour examiner les pétéchiies produites dans le cercle.

Emploi de l'appareil et précautions à prendre.

On place le sujet dans une attitude de repos complet, soit couché, soit assis, mais il est nécessaire de maintenir le bras et spécialement la région explorée dans la position horizontale, au même niveau que le cœur, à hauteur de la 3^e côte, de façon que la pression réalisée soit comparable dans tous les cas. Ceci fait, on trace le cercle sur la région du pli du coude ainsi qu'il a été indiqué plus haut. On évitera toute striction du bras par des vêtements. On place ensuite la manchette pneumatique, en prenant soin que son bord inférieur se trouve à un minimum de 2,5 centimètres de la partie supérieure du cercle, de façon à éviter les causes d'erreur produites par la compression sur le bord inférieur du brassard. On examine ensuite soigneusement à la loupe la zone cutanée explorée, s'il s'y trouve des taches d'allure pétéchiiale, on aura soin de les marquer au préalable

à l'encre. La pression est alors élevée dans le temps minimum jusqu'à 50 millimètres de mercure et on la maintient constante durant 15 minutes. Au bout de ce temps, on procède à la décompression assez rapidement et on laisse le bras au repos dans la même position durant 1 heure. On peut hâter la disparition de la cyanose produite par la compression en élevant le bras pendant 15 secondes. Lorsqu'on constate des pétéchiies, il faut les marquer à l'encre; jusqu'après 30 minutes des pétéchiies peuvent encore apparaître et au bout de 1 heure, certaines peuvent déjà disparaître. Si plus de 6 pétéchiies apparaissent dans la zone cutanée explorée, on recommencera l'expérience dans les mêmes conditions sur l'autre bras mais avec une pression de 35 millimètres de mercure, de façon à pouvoir classer le sujet dans le 3° ou le 4° degré de GÖTHLIN. On opérera enfin autant que possible dans une pièce où la température est maintenue constante entre 16° et 20°.

Remarques. — Pour que la méthode ait de la valeur, il est nécessaire de n'opérer que sur des sujets qui ont été reconnus indemnes de toute maladie caractérisée, en d'autres termes: chez lesquels il n'existe d'autres anomalies dans leur état de santé, que celles qui peuvent dépendre vraisemblablement d'un fléchissement du standard individuel en vitamine C.

On ne répétera pas de nouvelles expériences chez un même sujet sans laisser entre chacune d'elles un temps minimum de 15 jours et même d'un mois, temps nécessaire à la réparation des parois capillaires.

Cet appareillage et cette méthode ont été employés non seulement dans la recherche des hypovitaminoses,

mais également pour l'étude de la résistance capillaire en général à l'état normal et dans différents états pathologiques. Des travaux ont été effectués, dans ce sens, dans les Pays scandinaves, par GÖTHLIN, HESS, OHNELL, en Roumanie par SIMICI, POPESCO et BOC-SAN, en Italie par DESSY. Ces auteurs ont obtenu des résultats assez concordants, qui prouvent la sensibilité de la méthode. Mais ces chiffres ne nous intéressent que faiblement ici; c'est pourquoi nous ne les indiquons pas, car notre but n'est pas d'utiliser un tel procédé en tant que moyen d'explorer la résistance capillaire et son comportement dans les différents états physiologiques et pathologiques. Nous avons cherché bien plutôt à mettre en pratique cette méthode, uniquement dans le dessein de déceler les états d'hypovitaminose C dans leurs formes les plus frustes, et cela sur une assez grande échelle dans des milieux différents d'âge scolaire. C'est d'ailleurs dans cet esprit qu'en 1931 le Bureau d'Hygiène de la Société des Nations a été pressenti pour prendre l'initiative d'appliquer et vérifier la méthode à de nombreux individus de races différentes. On conçoit, en effet, tout l'intérêt que peut présenter une méthode d'investigation simple purement clinique et applicable à des collectivités.

Résultats des méthodes de mesure de la résistance capillaire

GÖTHLIN a utilisé sa méthode sur une grande échelle dans le but d'établir le standard en vitamine C des enfants des écoles dans les Pays scandinaves. Il a cons-

taté ainsi que 18 % des écoliers examinés au moyen de son test présentent une fragilité capillaire exagérée qu'il attribue à un état d'hypovitaminose; après administration de jus de fruit le test devenait négatif.

P. SCHULTZER a expérimenté la méthode de GÖTHLIN chez 145 malades d'hôpital pris au hasard, il a constaté un abaissement de la résistance capillaire chez 29 d'entre eux. Il a observé en outre cet abaissement chez 13 autres malades chez lesquels il en soupçonnait l'existence. Après enquête et examen soigneux, il s'est trouvé que 25 de ces 42 malades présentaient des signes d'avitaminose C. Parmi eux quelques-uns étaient suspects de carence du fait de leur régime alimentaire spontané ou thérapeutique. L'administration d'acide ascorbique a élevé dans ces cas la résistance capillaire abaissée. Les 17 autres malades présentaient des affections de nature diverse (affections chroniques du rein, de l'ovaire, etc...); dans l'ensemble rien ne permettait de supposer l'insuffisance de vitamine C dans leur régime et les essais de thérapeutique à l'aide de celle-ci ne provoquèrent aucune modification de la résistance capillaire.

DESSY DE PÉROUSE a également utilisé l'appareillage de GÖTHLIN pour l'étude de la résistance capillaire chez des adultes normaux et des malades. En ne retenant pour le moment que les sujets d'apparence normale, cet auteur a obtenu sur 13 individus:

TABLEAU

TABLEAU IV

Résistance capillaire chez les sujets normaux
(d'après DESSY)

0 petechies chez 4 sujets			
1	—	3	—
3	—	3	—
4	—	1	—
6	—	1	—
9	—	1	—

Nous verrons plus loin quelle est l'action des divers facteurs pathologiques sur la résistance capillaire étudiée par la méthode du purpura provoqué; l'auteur ne tire aucune conclusion de ses résultats concernant la vitamine C et se contente simplement de souligner les différences sensibles obtenues chez les sujets sains et chez les malades.

DALLDORF, en Amérique, a appliqué son procédé de la ventouse aspiratrice à une collectivité d'enfants apparemment exempts de toute affection hémorragique. Parmi ces enfants, les uns étaient tuberculeux, d'autres simplement en observation, mais tous étaient originaires de milieux pauvres. L'auteur, sans préciser de chiffres, admet qu'une diminution de la résistance capillaire peut traduire un état de carence latente.

L'appareil du Dr ADANT, de Bruxelles, s'apparente à celui de DALLDORF, ADANT a pu mesurer ainsi le seuil de résistance capillaire à la succion qui serait de l'ordre de 200 à 350 millimètres de mercure.

Critiques apportées à la méthode.

Etant donnés ces résultats et pour apprécier la valeur de la méthode, nous devons mentionner les critiques qui y ont été apportées.

En premier lieu, le procédé qui consiste à exercer une compression ou une aspiration sur le bras pendant un temps déterminé, permet-il de mesurer la résistance capillaire ? Cette question semble superflue car depuis longtemps on emploie cette méthode (signe du lacet de de WEIL et FRUGONI) (signe de la ventouse) pour témoigner de la fragilité capillaire. L'épreuve de GÖTHLIN est somme toute une épreuve du lacet perfectionnée, puisqu'elle permet, d'après son auteur, d'obtenir une appréciation quantitative de la résistance capillaire qu'il considère comme normale lorsqu'on obtient un chiffre de pétéchiés provoqués inférieur à 4. Il semble donc qu'on puisse lui accorder une grande valeur.

Cependant, G. BEXELIUS fait remarquer qu'il ne faut pas oublier qu'à chaque pression de stase correspond une compression artérielle, par conséquent, pour la même pression de stase, on peut observer des variations individuelles dans la valeur de ce barrage en fonction des variations de la pression sanguine et de l'élasticité des parois artérielles, et par suite varie en même temps l'estimation de la circulation capillaire. Il est par conséquent difficile, d'après cet auteur, d'élaborer un test dans lequel les capillaires seraient soumis, dans tous les cas, à une charge identique. C'est dans le but de parer à ces objections que GÖTHLIN a précisé la nécessité de se maintenir à un chiffre relativement bas de pression (5 cm. de mercure) inférieur dans l'immense ma-

majorité des cas au chiffre de la tension artérielle minima. Dans ces conditions, on peut admettre que l'action extérieure à laquelle on soumet la circulation capillaire est sensiblement identique dans tous les cas.

Mais d'autres différences individuelles peuvent constituer une sérieuse limitation à l'usage de ce test, rendant difficile la détermination d'un standard normal de résistance capillaire commun à tous les sujets. En effet, toute une série de facteurs individuels peuvent jouer, tels que l'état de la peau, l'âge, le sexe, le lieu où l'on pratique la recherche, et enfin les états pathologiques.

DALLDORF pense que le caractère de la peau a une certaine influence: les groupes de sujets qu'il avait étudiés comprenaient des Européens du Sud à la peau foncée, des Nordiques à la peau claire et de nombreux sujets de race mêlée comme il y en a tant en Amérique. Dans ces différents groupes, les résultats présentent de petites différences qui peuvent troubler l'appréciation. D'ailleurs GÖTHLIN, reconnaissant lui-même cet inconvénient, a précisé que les chiffres qu'il indiquait n'avaient de valeur que pour les races nordiques sur lesquelles il avait expérimenté. Nous verrons les résultats que nous avons obtenus sur les races latines. Indépendamment de la question de race, nous avons nous-mêmes observé que l'épaisseur du pannicule adipeux intervient dans une certaine mesure, les pétéchies apparaissant plus facilement sur des téguments peu épais protégeant mal les parois capillaires contre les pressions extérieures.

L'âge et le sexe semblent avoir également une in-

fluence. BASSI s'est attaché à l'étude de la morphologie et du fonctionnement des capillaires chez les individus normaux d'âge différent, dans le but de rechercher s'il existe des variations. Il a constaté que la résistance capillaire augmente avec l'âge, elle se maintient presque invariable dans les premières décades de la vie dans le sexe masculin, alors que, dans le sexe féminin, l'augmentation de la résistance serait précédée d'une période de diminution progressive ; il semblerait donc qu'il y ait une petite différence, quant à la fragilité capillaire, chez l'enfant par rapport à l'adulte.

En 1926, au Congrès de Dermato-syphiligraphie, ROSKAM faisait ressortir dans les états hémorragiques l'importance des facteurs locaux et de l'endothéliite parcellaire, basée en particulier sur l'extrême variabilité du temps de saignement suivant les endroits incisés. Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler, dans le cas qui nous occupe (scorbut latent) de lésions de la paroi capillaire, mais seulement d'un trouble fonctionnel (diminution de résistance aux pressions extérieures), il n'est pas téméraire de penser qu'il pourrait bien exister des différences sensibles dans la résistance des parois capillaires suivant les régions étudiées. C'est ainsi que HULTGREEN a étudié la résistance capillaire chez 2 groupes d'individus normaux de 50 personnes chacun. L'un était composé de personnes adultes chez lesquelles la détermination était faite deux fois avec un intervalle de quelques heures: la première fois sur le bras droit, la seconde sur le bras gauche. L'autre groupe était composé d'enfants de 7 à 14 ans, l'inter-

valle des deux déterminations était de deux jours. Les résultats dans les deux groupes sont les suivants:

Groupe A: moins de 6 pétéchies avec une pression de 5 cm. de mercure;

Groupe B: plus de 6 pétéchies avec une pression de 5 cm. de mercure;

Groupe C: plus de 1 pétéchie avec une pression de 3,5 cm. de mercure.

TABLEAU V

Résistance capillaire comparée aux deux membres supérieurs
(d'après HULTGREEN)

<i>Premier groupe:</i>		
	Première détermination	Deuxième détermination
	—	—
Groupe A.	37	38
Groupe B.	7	6
Groupe C.	6	6
 <i>Deuxième groupe:</i>		
	Première détermination	Deuxième détermination
	—	—
Groupe A.	37	35
Groupe B.	7	9
Groupe C.	6	6

L'auteur en déduit que les différences, tout en étant minimales, sont néanmoins suffisantes, pour qu'il soit

difficile d'en tirer une conclusion satisfaisante. Il doute donc de la valeur de cette méthode au point de vue de la détermination de la résistance capillaire et *a fortiori* de la quantité de vitamine C chez un sujet donné. BEXELIUS, que nous avons déjà cité, aboutit d'ailleurs aux mêmes conclusions, en découvrant lui aussi des résultats différents au niveau de chaque bras, après y avoir exercé une compression de même intensité et de même durée.

Nous avons nous-même pratiqué cette vérification de l'épreuve de GÖTHLIN sur 10 enfants, les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU VI

Résistance capillaire comparée aux deux membres supérieurs

Enfants	Bras droit	Bras gauche
1) V. Juliette ..	19 petechies	19 petechies
2) D. Maurice .	7 —	5 —
3) E. Marcel ...	4 —	5 —
4) G. Roger. ...	4 —	5 —
5) L. René	4 —	5 —
6) M. Marie ...	1 —	2 —
7) Z. Jeanne ...	1 —	1 —
8) L. Lucienne .	0 —	6 —
9) D. Paul	4 —	17 —
10) D. Monique	0 —	0 —

Comme on peut s'en rendre compte, les différences sont sensibles mais dans l'ensemble, deux cas mis à part

(8) L. Lucienne et 9) D. Paul, les résultats concordent suffisamment pour pouvoir classer les sujets dans les groupes définis par GÖTHLIN.

Les facteurs pathologiques enfin, peuvent faire varier la résistance capillaire en la diminuant. Nous avons déjà vu que les états d'hypovitaminose C entraînaient fréquemment une diminution de résistance aux infections et que réciproquement la vitamine C voit son taux diminuer dans de nombreuses affections pathologiques comme en témoignent les chiffres d'excrétion urinaire; on retrouve donc ici la notion d'un accroissement des besoins en vitamine C sous l'influence des maladies infectieuses. Il est par conséquent nécessaire, ainsi que l'a fait remarquer GÖTHLIN, si l'on veut attribuer la diminution de la résistance capillaire à une baisse du standard individuel en vitamine C, de n'appliquer les tests qu'à des sujets sains. Le tableau 7, que nous empruntons aux recherches de DESSY déjà mentionnées, traduit bien les modifications de la résistance capillaire dans les états pathologiques, la comparaison avec le tableau 4, du même auteur, permet d'en saisir toute l'importance.

TABLEAU.

TABLEAU VII

Etat de la résistance capillaire dans les états pathologiques
(d'après DESSY)

Tuberculose pulmonaire 30 cas	Typhoïde 17 cas	Divers
0 petechie 8 cas	0 petechie 5 cas	Petechie
1 — 3 —	1 — 1 —	1) Diabète 0
2 — 2 —	3 — 1 —	2) Leucémie lymphoïde. 3
3 — 3 —	5 — 1 —	3) Bronchite chronique. 0
4 — 2 —	6 — 3 —	4) Insuffisance aortique. 8
5 — 5 —	10 — 1 —	5) Anémie pernicieuse.. 1
7 — 3 —	11 — 1 —	6) Pleuropneumonie.... 0
8 — 1 —	12 — 1 —	7) Cancer intestinal ... 0
16 — 1 —	13 — 1 —	8) Maladie de Brill.... 55
17 — 1 —	17 — 1 —	
54 — 1 —	28 — 1 —	

De l'examen de ces 54 sujets atteints d'affections variées, il ressort que la fragilité capillaire est accrue par rapport aux individus normaux, puisqu'on en trouve 18 présentant 6 pétéchies ou davantage, soit 32,7 %, alors que GÖTHLIN trouve une proportion de 18 % chez les sujets sains.

Après cette étude critique, il apparaît que nombreux sont les facteurs qui peuvent modifier les résultats de l'étude de la résistance capillaire par la méthode de GÖTHLIN. Celle-ci conserve néanmoins une certaine valeur à condition de s'entourer des précautions que cet auteur a déjà précisées; mais il ne faut pas perdre de vue que les troubles de la nutrition et spécialement la carence C ne constituent qu'une des nombreuses causes

de fragilité vasculaire. En effet, indépendamment de toutes les critiques qui y ont été apportées, la question qui se pose est de savoir si on peut attribuer une réelle valeur à cette méthode dans la détermination du standard individuel en vitamine C.

Sans doute la carence, même partielle, en vitamine C entraîne une augmentation plus ou moins nette de la fragilité capillaire, puisque celle-ci constitue un des signes capitaux du scorbut, mais beaucoup d'autres affections peuvent également la provoquer (affections hémorragipares, maladies infectieuses, troubles du métabolisme endocrinien, etc...). Il ne s'agit donc pas d'un test rigoureusement spécifique, et pour l'appliquer il faudrait arriver à éliminer l'intervention de ces facteurs, soit par un examen clinique approfondi et complet de chaque cas, ce qui n'est pas pratiquement applicable à de grandes collectivités, soit à contrôler et appuyer la méthode utilisée par d'autres tests connus, ce qui n'empêche pas, par un examen clinique simple, de chercher à s'adresser autant que possible à des sujets indemnes de toute affection pathologique en cours.

*
**

Après avoir passé en revue les tests et réactions qui ont été envisagés jusqu'alors pour établir le diagnostic précoce des états d'hypovitaminose C, nous pouvons conclure de cette étude critique qu'ils sont de valeur très inégale. Certains, comme les tests histologiques, remarquablement mis au point par GIROUD, LEBLOND et leurs collaborateurs, sont peut-être les seuls à pré-

senter une spécificité quasi absolue, mais malheureusement ne sont pas applicables sur le vivant. D'autres, comme les tests radiologiques et thérapeutiques, traduisent à coup sûr une carence, mais leurs manifestations sont beaucoup trop tardives. Seuls, peut-être, le test clinique de résistance capillaire et les réactions chimiques de dosage de la vitamine C dans les urines peuvent s'adapter au but que nous nous sommes proposé, d'une enquête d'hygiène recherchant l'intervention possible d'une carence fruste dans l'alimentation des enfants d'âge scolaire.

Il nous reste maintenant à montrer dans quelle mesure ces tests peuvent s'appliquer dans la pratique et à vérifier quelle valeur il est permis de leur attribuer.

TROISIÈME PARTIE

Travaux personnels **Essais d'utilisation des tests** **d'hypovitaminose C**

CHAPITRE I

LE TEST **D'ÉLIMINATION URINAIRE**

Nous commencerons ce chapitre par les remarques que nous avons pu faire concernant l'élimination urinaire de la vitamine C et les modifications que cette élimination subit après administration d'acide ascorbique.

Pour le dosage de la vitamine C dans les urines, nous nous sommes arrêté, ainsi que nous l'avons déjà men-

tionné, à la méthode de TILLMANNs au 2-6 dichlor-phénolindophénol; nous ne redirons pas les raisons qui nous l'ont fait adopter: parmi elles la simplicité de la réaction jointe à sa spécificité suffisante, sous certaines conditions, sont les plus importantes.

Pour l'adapter à des recherches cliniques répétées, le Professeur DEMOLE, de Bâle, préconise une méthode expéditive qui consiste à ajouter progressivement à une solution à 2 milligrammes pour cent de 2-6 dichlor-phénolindophénol, 5 à 20 cc. d'urine fraîche. Il admet qu'une décoloration du mélange survenant déjà après addition de 5 cc. d'urine indique une teneur en acide ascorbique de 20 milligrammes pour cent, ce qui témoigne d'une excrétion surabondante; une décoloration obtenue par 10 cc. d'urine serait un signe certain de saturation, l'urine contenant au moins 10 milligrammes pour cent; une décoloration par 20 cc. d'urine indiquerait une concentration d'acide ascorbique voisine de 5 milligrammes pour cent. Si enfin, le mélange reste partiellement ou complètement coloré en virant au rose ou à une teinte violacée, c'est que la concentration des corps réducteurs est inférieure à 5 milligrammes pour cent, indiquant la possibilité d'une carence. Dans ce cas, pour préciser davantage, il faudrait utiliser l'épreuve de saturation telle que nous l'avons décrite.

Cette manière de procéder est certes simple et rapide, à la portée de tous les cliniciens, mais cependant son approximation n'est que très relative et les chiffres quelle permet de fixer sont d'une netteté insuffisante.

Pour obtenir une précision plus grande nous avons

adopté la technique simplifiée, indiquée par JEZLER et NIEDERBERGER.

Jusqu'alors la méthode de TILLMANNS nécessitait l'établissement de la solution indicatrice. Le dichlorphénolindophénol est dissous, filtré et dosé comparativement à une solution standard, ce titre doit entrer en ligne de compte dans le calcul final. Pour simplifier la question, nous avons utilisé les tablettes exactement dosées à 1 milligramme, préparées par la Maison HOFFMANN LA ROCHE.

Chaque tablette correspond à 1 milligramme d'acide ascorbique, la longue préparation de l'indicateur est dès lors remplacée par la simple dissolution dans l'eau du nombre de tablettes nécessaire, on obtient ainsi en moins de 1 minute une solution colorée de concentration convenable.

On opère donc de la façon suivante:

1° Dans un récipient contenant 50 cc. d'eau on dissout une tablette de dichlorphénolindophénol correspondant à 1 milligramme d'acide ascorbique.

2° Dans une éprouvette graduée on verse 2 cc. exactement mesuré d'urine fraîchement émise et on y ajoute 0,2 cc. d'acide acétique glacial.

Le réactif coloré est alors versé goutte à goutte dans le récipient contenant l'urine acidifiée, la réaction est terminée lorsqu'on obtient une légère coloration rose subsistant durant 30 secondes indiquant que tout l'acide ascorbique contenu dans l'urine a été utilisé pour réduire le réactif coloré à l'état de leuco-dérivé incolore. La graduation donne alors directement le pour-

centage en milligrammes d'acide ascorbique, il suffit, en effet, de lire la quantité de réactif coloré qui été versée :

Volume final en cc (Urine + acide acétique + indicateur) — (Volume urine + acide acétique) = % en milligr. d'acide ascorbique.

Il s'agit donc d'une réaction simple et rapide ne nécessitant pas de longues manipulations puisqu'un dosage dure en tout de 2 à 3 minutes.

Certes, nous ne nous dissimulons ce qu'une telle méthode garde encore d'imprécision et de causes d'erreur, du fait du volume restreint d'urine sur lequel on opère, du fait aussi des difficultés qu'on peut avoir à bien saisir le moment du virage; c'est surtout là une question d'habitude, néanmoins il faut bien se rendre compte qu'aucune méthode de dosage n'étant absolument spécifique, nous pouvons disposer là d'un moyen intéressant pour tenter de dépister en gros les cas d'élimination insuffisante ou retardée. Nous avons d'ailleurs vérifié avec succès le procédé en l'utilisant sur des solutions pures d'acide ascorbique de concentration connue.

En utilisant cette réaction nous avons entrepris de contrôler la valeur du test urinaire pour la mise en évidence de la précarance C chez l'homme.

En dosant ce corps dans les urines, on se heurte en effet à une difficulté; il est impossible de doser la vitamine dans les urines de 24 heures, puisqu'elle se détruit par oxydation au contact de l'air, on est donc obligé de titrer un échantillon déterminé d'urine fraî-

chement émise. Mais alors une question se pose: quel est le rythme d'élimination? Celle-ci est-elle régulière dans les 24 heures? Le dosage à chaque miction étant particulièrement difficile chez l'enfant, certains auteurs admettent que la dose contenue dans l'urine du matin fraîchement émise représente assez bien l'allure générale de l'élimination au cours des 24 heures.

Dans une première expérience, nous avons pratiqué chez 2 enfants une véritable réaction de saturation en leur administrant quotidiennement des doses élevées (300 milligrammes) d'acide ascorbique par voie parentérale en 2 fois. Le tableau 8 traduit bien l'augmentation rapide de l'élimination sous l'influence de doses élevées d'acide ascorbique.

TABLEAU VIII
Epreuve de saturation

Noms	0	+300	+300	+300	+300	0	0
D. Paul	4,8	5	16,8	8	5	4,3	2,2
L. Albert	2,8	3,5	14,8	10,8	5	5	2,8

Dans une deuxième expérience, nous avons administré à 7 enfants soumis à un régime constant pauvre en vitamine C, durant une période de 8 jours, des quantités journalières moyennes (100 milligrammes) d'acide ascorbique par voie parentérale, les dosages ont été effectués dans les urines du matin fraîchement émises. Les résultats consignés dans le tableau 9 semblent

TABEAU IX

*Elimination d'acide ascorbique
après administration d'une dose moyenne*

Enfants	Affection en cours	0	+100	+100	+100	+100	+100	+100	+100	0	0
1) M. Paul	Pylite	1	0,8	0,5	1,8	1,5	0,6	0,5	1	1	2,8
2) G. Bernard .	Néphrite.	1,2	0,5	0,5	0,5	0,5	0,7	0,6	0,8	2,5	2,5
3) B. Jean.	Néphrite eodémat.	1	2	2,5	2	—	0,8	1	2	1	2,3
4) B. Serge ...	Adénop. bacillaire	1,5	2	1,2	1,5	2,5	0,7	2,8	10	1	1,8
5) Z. Henri ...	Bacill. pulm. non évolutive	2	1	1,8	1	2,4	0,7	0,8	1	1	0,5
6) P. Marguerite	Maigreux	2,2	2	2,5	2	3,2	2,1	2,2	0,5	1,8	—
7) C. Paulette .	Rh. art. aigu	3	6	7	4	7,8	1,3	1	1	1,8	1,6

montrer que l'élimination se fait d'une façon assez irrégulière comme en témoignent les chiffres très variables obtenus chez un même sujet soumis à un régime constant et recevant une même dose d'acide ascorbique par voie parentérale. Si chez certains de ces enfants, comme dans les cas 1) (M. Paul), 2) (G. Bernard) et 5) (Z. Henri), les chiffres se maintiennent autour d'une moyenne assez fixe, chez d'autres au contraire: cas: 4) (B. Serge), 6) (P. Marguerite), 7) (C. Paulette), les valeurs obtenues présentent des irrégularités notables qui ne peuvent s'expliquer que par la variabilité d'excrétion de la vitamine C dans les 24 heures.

Poussant alors plus loin la question, nous avons cherché quel était le rythme d'élimination en dosant l'acide ascorbique dans les échantillons d'urine prélevés toutes les 2 heures. Chez 2 enfants soumis au même régime pauvre en vitamine C, nous avons pratiqué pendant 4 jours des injections quotidiennes de 100 milligrammes d'acide ascorbique et dosé les urines toutes les deux heures dans la journée. Les chiffres obtenus sont les suivants:

TABLEAU X
Elimination de l'acide ascorbique au cours des 24 heures

Enfants	I	II	III	IV	V	VI
	Urines à 9 h.	Urines à 11 h.	Urines à 13 h.	Urines à 15 h.	Urines à 17 h.	Urines à 19 h.
V. Paulette ..	6,8	4,2	2	1,8	4	4,8
C. Emeline ..	3,2	4,5	4,5	3,8	4,5	5,2

On se rend compte, à la lecture de ces chiffres, malgré des écarts peu considérables, que l'excrétion se fait malgré tout d'une façon assez irrégulière au cours des 24 heures et qu'en particulier le taux de vitamine C contenu dans le premier échantillon ne représente que très imparfaitement l'allure générale de l'excrétion quotidienne, contrairement à ce qu'admettent certains auteurs.

On peut donc dire que parmi les difficultés d'application que comporte le test chimique de dosage de la vitamine C dans les urines, l'une des plus importantes, qui peut faire varier le taux du simple au triple, est la nécessité où l'on se trouve de pratiquer le dosage dans un seul échantillon d'urine. Si donc, pour déterminer la quantité de vitamine C éliminée en 24 heures, on se base sur un seul pourcentage, on s'expose à de grossières erreurs, la concentration urinaire subit, en effet, durant le nyctémère, des fluctuations considérables. Si l'on veut, par le dosage de la vitamine C dans l'urine, attribuer les éliminations faibles à un état de carence fruste, il apparaît nécessaire, dans ces cas, de ne pas se limiter à un seul examen, mais de doser l'urine prélevée à divers moments de la journée de façon à se faire une idée approximative de l'excrétion de la vitamine.

Il est donc difficile par cette méthode seule de dépister des cas d'hypovitaminose. L'épreuve de saturation paraît posséder au contraire dans ce domaine une certaine valeur à condition d'administrer des doses suffisamment élevées d'acide ascorbique, l'élimination de ce corps doit alors augmenter à l'état normal même si on ne dose qu'un seul échantillon d'urine.

Nous verrons, après avoir exposé l'utilisation du test clinique de GÖTHLIN, les conclusions qu'on peut tirer de la comparaison de ces deux tests chez les mêmes sujets.

CHAPITRE III

LE TEST CLINIQUE DE RÉSISTANCE CAPILLAIRE

Pour la recherche de la résistance capillaire d'après le test de GÖTHLIN, nous avons utilisé l'appareil de prise de la tension artérielle type VAQUEZ-LAUBRY et l'oscillomètre de PACHON. Les brassards employés correspondaient exactement aux dimensions indiquées par l'auteur et après avoir tracé au pli du coude un cercle de 6 centimètres de diamètre nous nous sommes scrupuleusement conformé aux conditions qui ont été décrites par GÖTHLIN.

Dans cette étude nous nous sommes adressé à des enfants d'âge scolaire de 5 à 15 ans, tous provenaient d'un niveau social sensiblement égal (enfants d'ouvriers pour la plupart), beaucoup appartenant à la classe pauvre.

Nous avons choisi nos sujets dans trois milieux différents:

1° A l'Hospice J.-B. Thierry, à Maxéville, qui héberge des enfants placés pour des affections variées.

Affections aiguës: impetigo, gales, teignes...

Affections chroniques: rachitisme, hypotrophie, incontinence d'urine;

Affections neurologiques. epilepsie, hémiplegies, maladies de LITTLE, etc...

Affections mentales: depuis le simple retard intellectuel jusqu'à l'idiotie totale.

Enfin, un contingent important d'enfants assistés ou placés pour raisons sociales.

Nous nous sommes efforcé, dans ce milieu, de nous adresser à des enfants hospitalisés depuis relativement peu de temps.

2° *Au Préventorium de Flavigny où sont placés:*

a) des enfants ayant subi un contact bacillaire ou atteints de manifestations de bacilliose non évolutive (sequelles de primo-infection, d'adenopathie trachéo-bronchique);

b) des hypotrophiques, anorexiques ou des enfants présentant une chétivité de cause mal déterminée.

Nous avons pris des enfants parmi ces deux catégories.

3° *A la Clinique médicale infantile de l'Hôpital central de Nancy où nous avons choisi, de préférence, des enfants ne présentant pas d'affection aiguë grave en évolution.*

107 enfants appartenant à ces différentes collectivités ont été examinés. Pour chacun d'eux nous avons pratiqué la recherche de la résistance capillaire en appliquant le principe de la méthode de GÖTHLIN tel que nous l'avons décrit dans ce chapitre et nous avons dosé la vitamine C dans les urines par le procédé au

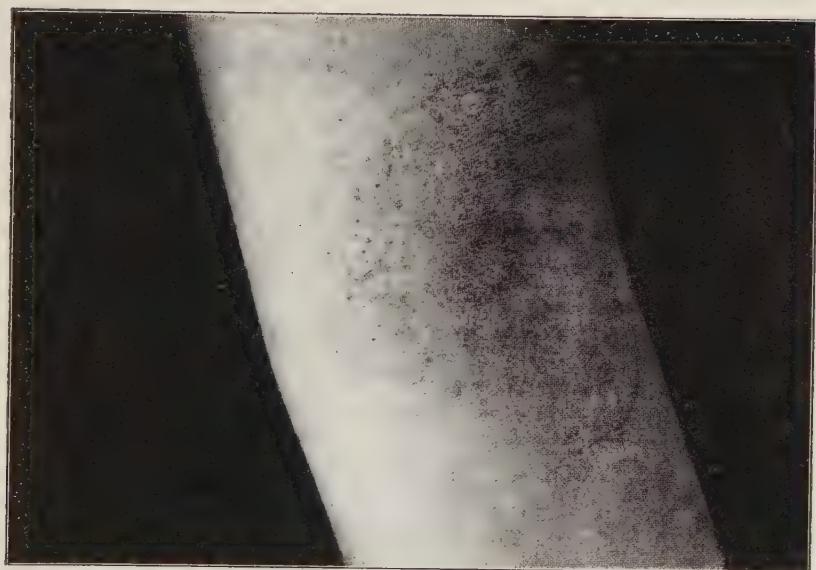


FIG. 2

Epreuve de Göthlin (enfant B. Serge).

2-6 dichlorphénolindophénol suivant les modalités que nous avons indiquées. En outre, dans tous les cas où nous avons trouvé un nombre élevé de pétéchies, nous avons pratiqué la recherche du temps de saignement de façon à éliminer dans la mesure du possible les affections hémorragipares.

Si nous adoptons la catégorisation de GÖTHLIN concernant le degré supposé de carence d'après l'étude de la résistance capillaire, nos sujets se répartissent ainsi:

Premier degré:

Aucune pétéchie avec une pression de 5 cm de mercure.. 12 cas

Deuxième degré:

0 à 6 pétéchies avec une pression de 5 cm. de mercure.. 66 cas

Troisième degré:

Plus de 6 pétéchies avec une pression de 5 cm de mercure }
0 ou au plus 1 pétéchie avec une pression de 3,5 cm de } 12 cas
mercure }

Quatrième degré:

Au moins 2 pétéchies avec une pression de 3,5 cm de mercure 16 cas

GÖTHLIN admet qu'au-delà de 6 pétéchies on peut parler d'hypovitaminose: est-ce à dire que tous les 28 cas que nous avons relevés sur 107 enfants examinés (soit 26,1 %) relèvent d'un trouble de la nutrition en rapport avec une carence C fruste ? Nous ne le croyons pas.

Si nous cherchons, en effet, quelle est la répartition de ces cas par rapport aux différents milieux où les enfants ont été choisis nous trouvons:

A l'Hospice J.-B. Thiéry de Maxéville: 8 cas sur 54 sujets, soit 14,8 %;

Au Préventorium de Flavigny: 13 cas sur 38 sujets, soit 34,2 %;

A la Clinique médicale infantile de l'Hôpital: 7 cas sur 15 sujets, soit 46,6 %.

Ces résultats sont intéressants, car ils nous montrent que le pourcentage des cas où l'on trouve une résistance capillaire diminuée augmente précisément avec le nombre de ceux où l'intervention d'un facteur pathologique, autre que la carence, peut être invoquée.

En effet, pour nous en assurer, nous avons réparti tous nos enfants en 3 catégories:

1° *Les sujets normaux;*

2° *Les malades:* sujets chez lesquels on peut retrouver un processus pathologique aigu ou chronique susceptible de retentir sur l'état de la nutrition;

3° *Les hypotrophiques simples:* chez lesquels on ne relève aucun facteur pathologique qui puisse expliquer le défaut de développement.

Cette dernière classe est évidemment la plus intéressante à envisager pour le sujet qui nous occupe.

Les tableaux suivants donnent le détail de tous nos sujets.

TABLEAU.

TABLEAU

1° Hospice J.-B. Thiéry à Maxéville

a) Enfants normaux

Enfants	Age	Poids kg.	Taille m.	Etat général	Epreuve de Göthlin	Dosage de la v. c. milligr. %	Temps de saigne- ment
M. René	4 ans ½	17,200	1,04	Bon état général	1 pétéchie	3	
G. Émile	6 ans	16,300	1,03	Id.	1	1,8	
M. Louis	6 ans ½	19,600	1,11	Id.	1	1	
P. Jacques	6 ans ½	17,800	1,08	Id. Arrière- mentale	0	2	
F. Paul	7 ans	18,200	1,09	Id. H. Σ.	0	2,2	
M. Maurice ..	8 ans	25,400	1,23	Id. Arrière- mentale	15 } 3 } 2 }	3,3 1	4
P. Pierre	7 ans	21,600	1,17	Id. Incontinence	0	2,5	
F. Michel	7 ans ½	23,700	1,19	Id. Incontinence d'urine	0	1,5	
M. Louis	8 ans	24,600	1,21	Id.	3	1,6	
K. Jean	8 ans	23,300	1,18	Id.	0	1,8	
A. Raymond ..	9 ans ½	24,800	1,20	Id. Incontinence d'urine	2	1,6	
D. Henri	10 ans	26	1,21	Id.	1	1,6	
H. Gilbert	10 ans	29,300	1,31	Id. Instabilité du caractère	3	1,6	3'
B. Jean	10 ans	29	1,33	Id.	9 } 3 } 0 }	1,8 1,8 1	
H. Pierre	10 ans	35,500	1,41	Id. Epilepsie	—	1,6	
N. Jean	10 ans ½	30,200	1,32	Id.	—	1,6	
B. Raymond ..	10 ans ½	25,500	1,19	Id. Incontinence d'urine	—	2	
L. René	10 ans ½	28	1,22	Id.	3	2	
M. Michel	11 ans	27,600	1,24	Id. Ancien rachitiq.	4	3,5	
L. Odette	11 ans	28,200	1,27	Id. Teigne faveuse	4	1,8	
C. Jean	11 ans ½	28,550	1,35	Id.	2	1,6	
					7	1,8	5'30"

G. Lucien	12 ans	34,200	1,44	Id.	2	—	1,6
M. Marie	12 ans	31,200	1,43	Id. Crises nerveus.	1	—	1
A. Jacques	12 ans	32	1,40	Id.	1	—	1,8
B. Jean	12 ans	33,400	1,27	Id. Troubles du caractère	2	—	1
J. Jeannette	12 ans ½	35,200	1,42	Id. Eczéma.	4	—	0,4
G. Roger	13 ans.	32,500	1,35	Id. Equivalents co-mitiaux	3	—	1,7
L. Noel	13 ans	32,600	1,36	Id.	1	—	1,6
Z. Jeanne	13 ans ½	34,500	1,44	Id. Retard intellect.	1	—	2,5
P. Joseph	14 ans	38,500	1,47	Id. »	4	—	2
E. Marcel	15 ans	38	1,41	Id.	2	—	2

b) Malades

Enfants	Age	Poids <i>kg.</i>	Taille <i>m.</i>	Etat général	Epreuve de Göthlin	Dosage de la v. c. milligr. %	Temps de saigne- ment
R. Gilbert	9 ans ½	21,300	1,15	Contact bacill. Cuti +	2 pétéchies	3	
A. André	10 ans	23,450	1,17	Adénite cervicale. Scrofule	3	1	
S. Roger	10 ans	22,100	1,21	Spina ventosa. Lupus.	1	0,5	
D. Marcel	11 ans	33,950	1,34	Contact bacill. Cuti +	6	2,2	
D. Maurice	11 ans	26,300	1,31	Pneumonie	7	2,8	3'
					0	avec 3,5	
F. Antoine	11 ans	24,100	1,23	Contact bacill.	4	1,8	

c) Hypotrophiques

Enfants	Age	Poids kg.	Taille m.	Etat général	Epreuve de Göthlin	Dosage de la v. c. milligr. %	Temps de saigne- ment
C. Germaine . .	6 ans	16,300	1,03	Hypotrophie.	3 pétéchies	2	
C. Gaston . . .	8 ans	20,200	1,13	Id.	—	1,6	
J. Jean-Louis .	8 ans	19	1,12	Id. Retard intellect.	7 — avec 5 cm.	1	2'30"
					1 — avec 3,5		
B. Louis	8 ans	18,600	1,02	Id.	1 —	3	
M. Charles . .	8 ans ½	24,500	1,22	Id. Hémiplegie	—		
				gauche	—	3	
M. Jean.	9 ans	22,300	1,21	Id. Retard intellect.	10 — avec 5 cm.	0,7	3'
					4 — avec 3,5		
B. André.	9 ans	21,500	1,15	Id. Incontinence	—		
B. Maurice . .	9 ans ½	21,650	1,19	Id. Teigne favreuse	2 —	2,3	
L. Jean-Louis .	10 ans	20	1,12	Id.	2 —	1,6	
J. Yvonne . . .	10 ans ½	22,600	1,20	Id. Kératite interst.	0 —	2,2	
					12 — avec 5 cm.	1,2	3'30"
					3 — avec 3,5		
A. Jean	11 ans ½	26,150	1,25	Id. Eczéma.	1 —	1,6	
M. Roger . . .	11 ans ½	24,100	1,23	Id. Déficience ment.	2 —	1	
L. Lucienne . .	12 ans	25,300	1,34	Id. Manque de soins	0 —	2,5	
V. Camille . .	13 ans	26,200	1,10	Id. Favus	6 —	1,8	3'30"
E. Marcel . . .	15 ans	30,300	1,35	Id. Little ancien	13 —	1,8	3'
					5 — avec 5 cm.		
A. Gilbert . . .	15 ans ½	31	1,32	Id.	3 —	1,2	

2° Préventorium de Flavigny

a) Enfants normaux

Enfants	Age	Poids <i>kg.</i>	Taille <i>m.</i>	Etat général	Epreuve de Göthlin	Dosage de la v. c. milligr. %	Temps de saigne- ment
T. Georges ...	12 ans	31	1,31	Bon état général	3 pétéchie	3	
L. Denise	10 ans	26	1,36	Id.	3 —	0,8	
H. Denise	7 ans $\frac{1}{2}$	26	1,26	Id.	2 —	1,8	
L. Huguette ..	8 ans	23	1,18	Id.	4 —	2	
R. Suzanne ...	10 ans	26	1,36	Id.	{ 8 — avec 5 cm. 1 — avec 3,5	3	3'30"
A. Claire	11 ans	33	1,40	Id. Anorexie.	0 —	2,8	

b) Malades (contact bacillaire)

Enfants	Age	Poids kg.	Taille m.	Etat général	Epreuve de Göthlin	Dosage de la v. c. milligr. %	Temps de saigne- ment
B. Roger	7 ans	19	1,09	Contact bacillaire	5 pétéchies	1,8	
S. Lucette	6 ans	19	1,09	Id.	—	1	
M. Simone	7 ans	17,500	1,08	Id. Anémie.	— avec 5 cm.	1,6	2'
					— avec 3,5		
D. Renée	8 ans	21,500	1,23	Id. Etat général médiocre	—	1,8	
D. Pierre	9 ans	25	1,32	Primo-infection.	—	2	
M. Yvette	9 ans	25	1,28	Contact bacill. Souffle tr. bronch.	—	2	
M. Jeanne	9 ans	22,500	1,16	Id. Maigreur.	—	1,8	
G. André	9 ans ½	23	1,21	Id.	— avec 5 cm.	1,6	4'
					— avec 3,5		
Q. Pierre	10 ans	26	1,27	Id.	—	3	
S. Jeannine	10 ans	27	1,30	Id. Adénopathies	—	1,6	
R. Jeanne	10 ans	23	1,24	Id. Hiles chargés	—	2	
C. Jeanne	10 ans	20,500	1,27	Adénopathies trachéo-bronchiques	—	3	
D. Fernande	10 ans	25	1,31	Adénopathies bacill.	—	1,8	
D. Monique	10 ans	24	1,23	Adénopathies trachéo-bronchiques	—	0,8	
L. Marie-Th.	11 ans	33,500	1,40	Séquelles pleurésie dr.	— avec 5 cm.	2	4'
P. Yvonne	11 ans	29	1,26	Adénopathies trachéo-bronchiques	— avec 3,5		
G. Victor	11 ans ½	29	1,29	Contact bacillaire	—	1,5	
M. Vincente	12 ans	29	1,37	Adénopathies trachéo-bronchiques	— avec 5 cm.	1,8	3'30"
					— avec 3,5	2	

c) Hypotrophiques

Enfants	Age	Poids kg.	Taille m.	Etat général	Epreuve de Göthlin	Dosage de la v. c. milligr. %	Temps de saigne- ment
D. Marcelle ..	6 ans	16,500	1,08	Hypotrophie. Chétiv.	5 pétéchiés	1,8	5'
L. Eliane	6 ans $\frac{1}{2}$	20	1,19	Maigre Anorexie	{ 11 — avec 5 cm. 1 — avec 3,5	1,8	
J. Micheline ..	6 ans	14	0,98	Hypotrophie. Anorex.	{ 54 — avec 5 cm. 12 — avec 3,5	2,5	
B. Michel	7 ans	19	1,14	— Chétivité	{ 9 — avec 5 cm. 2 — avec 3,5	3,5	3'
C. Alice	7 ans	19	1,11	Chétivité. Retard de croissance.	3 —	1,5	
M. Pierre	7 ans	20	1,18	Débilité.	{ 7 — avec 5 cm. 1 — avec 3,5	1,8	4'
B. Yvette	7 ans	16	1,11	Chétivité. Etat gén- ral médiocre.	{ 7 — avec 5 cm. 1 — avec 3,5	1,8	2'30"
S. Jean	8 ans	18,500	1,10	Chétivité.	0 —	2,8	
F. Antoinette .	9 ans	20	1,19	Hypotrophie.	{ 15 — avec 5 cm. 0 — avec 3,5	1,6	3'
N. Jean.	10 ans	23	1,18	Chétivité.	6 —	2,8	
W. Jacqueline	10 ans	18,500	1,28	Maigre considérable	{ 7 — avec 5 cm. 1 — avec 3,5	2	3'
L. Geneviève .	12 ans	24	1,28	Chétivité. Hypotroph.	1 —	2,2	
M. Marie-J. ...	12 ans	30,500	1,38	Débilité.	{ 17 — avec 5 cm. 3 — avec 3,5	3	3'30"
L. Marie	15 ans	38,500	1,45	Mauvais état général	5 —	0,5	

3° Clinique médicale infantile

a) Enfants normaux

Enfants	Age	Poids <i>kg.</i>	Taille <i>m.</i>	Etat général	Epreuve de Göthlin	Dosage de la v. c. milligr. %	Temps de saigne- ment
B. Michel	4 ans ½	15,400	0,97	En observation	3 pétéchies	1,6	4'
D. Rose	5 ans	15,600	1	Id.	7 — avec 5 cm.	1,8	
					0 — avec 3,5		
C Marcelle . . .	10 ans	25,500	1,31	Vulvite.	32 — avec 5 cm.	1,8	3'
					20 — avec 3,5		
M. Paul	13 ans	36	1,43	Pyélite.	5 —	1	

b) Malades (11)

Enfants	Age	Poids kg.	Taille m.	Etat général	Epreuve de Göthlin	Dosage de la v. c. milligr. %	Temps de saigne- ment
B. Serge	8 ans	23,200	1,19	Adénopathie bacill.	Pétéchies in comptab. — avec 5 cm. — avec 3,5	1,5	4'
Z. Henri	8 ans ½	21	1,21	Bacillose pulmonaire peu évolutive.	0	2	3'
V. Juliette	11 ans	27	1,30	Bacillose pulmonaire torpide.	19 7	1,8	4'
C. Paulette	10 ans	20	1,26	Rhumat. card. évolut.	11 2	1,8	4'
C. Emeline	11 ans	22,800	1,08	Bacillose pulmonaire	10 0	3,2	2'30"
W. Pierre	11 ans	28,700	1,35	Pleurésie droite.	6	3,5	
C. Jacques	11 ans	27	1,30	Hémorrag. intestinale. Contact bacillaire.	7 2	3	
S. Maurice	12 ans	34,400	1,40	Pleurésie.	4	2,2	
P. Guy	12 ans	30	1,37	Insuffisance mitrale rhumat.	4	1,6	
T. Henri	12 ans	30	1,37	Polymyosite suppurée.	4	2	
A. Paul	12 ans ½	31	1,37	Cortico-pleurite.	2	2,8	

Nous trouvons donc:

A l'hospice J.-B. Thiéry de Maxéville: 6 malades sur 54 sujets examinés, soit 11,1 %;

Au préventorium de Flavigny: 19 malades sur 38 sujets examinés, soit 50 %;;

A la clinique médicale infantile: 11 malades sur 15 sujets examinés, soit 73,3 %.

On voit donc qu'on a d'autant plus de chances de trouver positif le test de résistance capillaire qu'on s'adresse à une collectivité comprenant plus de sujets soumis à l'intervention d'un facteur pathologique quelconque. Il n'y a d'ailleurs là rien qui doive nous étonner puisque nous avons déjà mentionné l'intervention des affections pathologiques dans la diminution de la résistance capillaire et dans le métabolisme de la vitamine C; d'autre part nous avons vu que GÖTHLIN recommande spécialement de ne s'adresser qu'à des sujets non malades.

Si maintenant nous recherchons le pourcentage des cas où la résistance capillaire est diminuée suivant les 3 catégories indiquées nous trouvons sur l'ensemble:

42 *enfants normaux* avec 6 cas, soit 14,3 %;

35 *enfants malades* avec 10 cas, soit 28,6 %;

30 *enfants hypotrophiques ou débiles* avec 12 cas, soit 40 %.

Ces constatations sont particulièrement intéressantes car elles montrent que la plus grosse proportion de cas où le test se montre positif se rencontre parmi cette ca-

tégorie d'enfants si fréquente dans les consultations de dispensaires: les hypotrophiques, les débiles, les anorexiques chez lesquels l'examen le plus approfondi ne relève la plupart du temps, aucune cause apparente.

Il n'est donc pas impossible, a priori, qu'interviennent dans ces cas des troubles de la nutrition tels que les carences relatives (en vitamine C en particulier).

Dans le but de vérifier dans quelle mesure nos tests traduisent l'existence d'un état d'hypovitaminose C, nous avons pratiqué dans les cas qui nous paraissaient les plus appropriés deux sortes d'expérimentation:

Nous avons tenté chez les uns de relever le standard individuel en vitamine C en leur injectant quotidiennement sous la peau 100 milligrammes d'acide ascorbique pendant une période de 21 jours.

Chez d'autres, nous avons essayé de faire entrer en jeu un des « facteurs révélateurs » de MOURIQUAND en modifiant leur métabolisme général par des injections de 1 milligramme de Thyroxine durant 12 jours. Dans 4 cas d'ailleurs nous avons pratiqué les deux épreuves successivement dans les deux sens. Nos résultats sont consignés dans les tableaux suivants.

TABLEAU.

1° *Epreuve simple*

a) 21 injections de 100 milligrammes d'acide ascorbique.

Enfants	Test pétéchiâl avant	Dosage de la v. c. dans l'urine avant	Test pétéchiâl après	Dosage de la v. c. dans l'urine après
B. Yvette	{ 7 pétéchies avec 5 1 pétéchie avec 3,5	1,8	4 pétéchies	2,2
L. Marie-Thérèse	{ 11 pétéchies avec 5 2 pétéchies avec 3,5	2	{ 7 pétéchies avec 5 1 pétéchie avec 3,5	4

b) 12 injections de 1 milligramme de thyroxine

Enfants	Test pétéchiâl avant	Dosage de la v. c. dans l'urine avant	Test pétéchiâl après	Dosage de la v. c. dans l'urine après
V. Camille	6 pétéchies	1,8	6 pétéchies	1,8
M. Maurice	{ 15 pétéchies avec 5 3 pétéchies avec 3,5	3,3	{ 12 pétéchies avec 5 2 pétéchies avec 3,5	2,8
B. Jean	{ 9 pétéchies avec 5 3 pétéchies avec 3,5	1,8	{ 11 pétéchies avec 5 3 pétéchies avec 3,5	1,5
L. Eliane	{ 11 pétéchies avec 5 1 pétéchies avec 3,5	1,8	{ 13 pétéchies avec 5 2 pétéchies avec 3,5	1,8

2° Epreuve double

Enfants	Test pétéchial avant toute préparation	Dosage de la v. c. dans les urines	Test pétéchial après 21 injections de 100 mill. d'acide ascorbique	Dosage de la v. c. dans les urines	Test pétéchial après 12 injections de 1 mill. de thyroxine	Dosage de la v. c. dans les urines
E. Marcel	{ 13 pétéchies avec 5 5 pétéchies avec 3,5	1,8	4 pétéchies avec 5	2	{ 9 pétéchies avec 5 1 pétéchie avec 3,5	1,5
J. Yvonne	{ 12 pétéchies avec 5 3 pétéchies avec 3,5	1,2	6 pétéchies avec 5	2,2	{ 12 pétéchies avec 5 3 pétéchies avec 3,5	1,8

Enfants	Test pétéchial avant toute préparation	Dosage de la v. c. dans les urines	Test pétéchial après 12 injections de 1 mill. de thyroxine	Dosage de la v. c. dans les urines	Test pétéchial après 21 injections de 100 mill. d'acide ascorbique	Dosage de la v. c. dans les urines
D. Maurice ...	{ 7 pétéchies avec 5 0 pétéchies avec 3,5	2,8	{ 7 pétéchies avec 5 0 pétéchies avec 3,5	1,8	{ 7 pétéchies avec 5 0 pétéchie avec 3,5	7
M. Jean	{ 10 pétéchies avec 5 4 pétéchies avec 3,5	0,7	{ 29 pétéchies avec 3,5 14 pétéchies avec 3,5	1	{ 8 pétéchies avec 5 1 pétéchie avec 3,5	8

Sur les 6 enfants qui ont reçu de l'acide ascorbique, on constate chez 5 d'entre eux une modification nette du test pétéchiol, la résistance capillaire est améliorée; parallèlement le taux de vitamine C dans les urines s'élève.

Parmi les 8 enfants qui ont reçu de la thyroxine on trouve chez 3 d'entre eux une augmentation sensible du nombre des pétéchiolies (M. Jean, E. Marcel, J. Yvonne), encore faut-il remarquer que dans les deux derniers cas (E. Marcel et J. Yvonne) cette augmentation pourrait être aussi bien attribuée à la cessation du traitement à l'acide ascorbique et au retour à l'état d'équilibre antérieur. Dans tous les autres cas (5 cas) où la thyroxine a été administrée on n'observe pas de modifications sensibles; il en est de même dans l'ensemble pour les taux urinaires.

Conclusions

De toute cette étude que peut-on conclure?

Tout d'abord le test urinaire nous paraît très infidèle: en effet, si nous comparons les taux de vitamine C trouvés dans les urines des sujets présentant un test pétéchiol positif et les taux trouvés chez les autres sujets, nous trouvons:

TABLEAU

Taux de v. c. dans les urines	Dans les 28 cas à test pétéchial positif	Dans les 79 autres cas à résistance-capillaire normale
<i>Taux élevé</i> : au-dessus de 2 milligr. %.	10 cas, soit 35,7 %.	34 cas, soit 43 %
<i>Taux faible</i> : en dessous de 2 milligr. %	18 cas, soit 64,3 %	45 cas, soit 57 %

Comme on le voit les différences ne sont pas considérables et il subsiste une marge d'erreur trop grande pour qu'on puisse attribuer à cette recherche, pratiquée sous cette forme, une valeur suffisante. Pour utiliser le test urinaire nous croyons qu'il est nécessaire de pratiquer chez le même sujet des dosages répétés à plusieurs reprises dans les 24 heures et pendant plusieurs jours consécutifs, c'est le seul moyen de se rendre compte d'une façon rigoureuse de l'allure générale de l'élimination de la vitamine C. Il est bien évident qu'une telle recherche est inapplicable en série chez de nombreux individus.

L'épreuve de GÖTHLIN semble constituer un test assez sensible pour l'étude de la résistance capillaire. Celle-ci est toujours diminuée dans les états d'hypovitaminose C, mais tous les cas où le test pétéchial se montre positif ne sauraient être attribués à une carence fruste, de nombreux autres facteurs pouvant modifier la résistance capillaire. Il est nécessaire d'éliminer ces autres causes en ne s'adressant qu'à des sujets normaux ou à des hypotrophiques chez lesquels on n'a pu relever l'intervention d'aucun élément pathogène connu autre qu'une carence. Nous avons trouvé ainsi 18 cas sur 107 sujets. Mais parmi ces 18 sujets les modifications créées, soit par un apport supplémentaire, soit par l'augmentation de la consommation en vitamine C montrent que quelques-uns seulement présentent sous ces influences une modification parallèle des tests qui leur ont été appliqués.

On peut donc dire que le test pétéchial, moyen simple d'investigation, ne possède pas une spécificité suf-

fisante pour affirmer l'existence d'un état d'hypo-vitaminose C; sa valeur n'est donc que relative mais il n'en présente pas moins un grand intérêt, car son application permet de pratiquer dans un milieu déterminé une première sélection de sujets parmi lesquels il est possible qu'existent des cas de carence frustée en vitamine C. Ces cas doivent être rares: en effet, comme nous l'avons vu, la vitamine C est abondamment répandue dans les aliments naturels et précisément dans ceux dont le prix de revient est le moins élevé (légumes, fruits usuels). Seules, peut-être, les carences digestives d'assimilation sont plus fréquentes.

Si l'on veut pousser plus loin la recherche nous croyons que des méthodes plus approfondies, moins rudimentaires, doivent être appliquées, telles que: l'observation prolongée dans des cliniques spécialisées où les sujets seraient soumis à des régimes exactement dosés et où l'on pourrait titrer la vitamine C dans leurs humeurs par des procédés beaucoup plus précis que ceux qui sont appliqués en série dans une grande collectivité. Des compléments d'information pourront être recueillis par une enquête portant sur les conditions de vie et surtout d'alimentation des ménages d'où les enfants ont été extraits.

Ces conclusions générales viennent corroborer celles qui ont été recueillies par la Commission technique pour l'étude de l'alimentation présidée par M. le Professeur LAUGIER: suivant cette conception des recherches sont actuellement poursuivies portant sur un très grand nombre de sujets: enquêtes de masses permettant un premier et rapide triage, suivies de recherches scien-

tifiques portant sur le profil individuel des sujets sous-alimentés.

En résumé:

À côté du scorbut, expression pure de l'avitaminose C il existe des états de carence C fruste dont la symptomatologie est variée mais fort peu spécifique. Etant donné l'importance de la vitamine C dans le métabolisme cellulaire, l'existence de ces hypovitaminoses pose la question de leur intervention possible dans les troubles de la nutrition qui sont à la base des hypotrophies, de la débilité, des anorexies essentielles.

L'imprécision des symptômes des hypovitaminoses nécessite la recherche de tests et de réactions dans l'espoir de dépister l'intervention de la carence fruste, soit à l'état isolé, soit en association avec d'autres causes de déficience physique. Les tests proposés sont multiples, mais une étude critique montre que peu d'entre eux sont applicables en série aux nombreux individus d'une collectivité. La mise en pratique de ceux qui ont été reconnus utilisables pour une telle enquête montre que leur positivité est prédominante dans les hypotrophies, mais leur spécificité n'est pas suffisante pour exclure l'intervention d'autre facteurs. Dans ce but la mise en œuvre de méthodes plus rigoureuses est nécessaire, elles seront appliquées sur les seuls sujets que les tests précédents ont permis de sélectionner.

Il semble que, malgré les difficultés, il soit possible d'arriver à une solution satisfaisante de ce problème qui viendra couronner les efforts de ceux qui se sont donné pour tâche l'amélioration de l'hygiène publique.

BIBLIOGRAPHIE

- ABASSY-HARRIS-RAY-MARRACK. — Le diagnostic de la carence en vitamine C par l'analyse d'urine. *The Lancet*, n° 5860, 21 décembre 1935, p. 1399-1404.
- ABELS (H.). — Quels états pathologiques se trouvent sous la dépendance de la vitamine C et dans quelles affections l'apport d'autres vitamines présente-t-il un intérêt thérapeutique? *Wiener Klin. Wochen.*, 1350, 1930.
- ADANT. — Appareil pour la mesure quantitative de la résistance capillaire. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. 123, p. 130.
- ALBEAUX, FERNET et MILLIAN. — Conceptions actuelles des Avitaminoses. *Gaz. Hep.*, 30 avril 1932.
- ALMOYNA. — Vitamines et avitaminoses. *La Medicina Ibero*, 28, 873, 172, août 1934.
- AMMON et HINSBERG. — Méthodes de détermination de la vitamine C dans l'urine. *Klin. Wochen.*, 15: 85-88, 18 janvier 1936.
- ARCHER et GRAHAM. — Quelques observations sur l'excrétion de l'acide ascorbique. *The Lancet*, 28 mars 1936.
- ARMENTANO. — Influence de l'acide ascorbique sur la résistance des capillaires. *Orvosi Hetilap*, 25 avril 1936, Budapest.
- ARMENTANO. — Diathèse hémorragique et vitamine C. Mise en évidence de l'hypovitaminose par l'urine. *Ztschr. f. Klin. Med.*, 129, 685-692, 1936.
- BABONNEIX. — La vitamine C. *Gaz. Hop.*, n° 6, 1935.
- BACQ. — Hormones et vitamines. *Act. Scient. et Indus.*, Hermann édit., Paris, 1934.
- BAGLIONI. — Le vin comme porteur de vitamines dans l'alimentation ordinaire. *II^e Congrès Méd. Amis du vin*, Montp., oct. 1934, p 153.
- BARRETT. — Action de l'acide ascorbique sur les tests chimiques du sang. *The Lancet*, 21 nov. 1936.

- BASU (N.-K.). — Tuberculosis and deficiency of vitamins (Calcutta).
- BANKE (E.-E.). — Progrès dans le diagnostic et le traitement des hypovitaminoses. *Rev. Med. German. Iber. Amer.*, 8: 435-446, nov.-déc. 1935.
- BERGMANN (Von G.). — Maigreur et maladie consomptive. *Deutsch. Med. Wochén.* n° 5, 159, 1934.
- BERSOT (H.). — Vitamine C et symptômes prescorbutiques en neuro-psychiâtrie. *Ann. Méd. Psychol.*, 94: 187-198, février 1936.
- BERTOYE. — Formes frustes et latentes des avitaminoses. *Quest. Méd. d'Act.*, janvier 1933.
- BESSZONOFF. — Les effets physiologiques immédiats de l'avitaminose C. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 10: 1199, 1928 et *Presse Médicale*, 836, 1928.
- BESSZONOFF. — La réaction de Besszonoff, erreur possible dans la technique. *C. R. Soc. Biol.*, 118: 1088-1089, 1935.
- BESSZONOFF et DÉLIRE. — Sur l'identification de la vitamine C et de ses dérivés présents dans les milieux biologiques. *C. R. Acad. Sciences*, 147, p. 1774, 1933.
- BESSZONOFF et WOLOSZYN. — Les variations du pouvoir décolorant de la vitamine C dans les milieux biologiques vis-à-vis du dichlorophénol indophénol. *C. R. Soc. Biol.*, 15 nov. 1935.
- BEXELIUS (G.). — Etude concernant la tendance hémorragipare des capillaires sanguins dans la stase veineuse artificielle. *Acta Medica scand.*, 1934.
- BIGWOOD. — Rapport au Comité d'experts pour l'étude de l'alimentation. *Comité d'Hyg. de la S. D. N.*, 6 déc. 1936.
- BINDSCHELDER (J.). — La dystrophie prescorbutique du nourrisson. *Thèse Strasbourg*, 1930.
- BOMSKÖW (Ch.). — Methodik der Vitaminforschung, 1935, p. 249.
- BRUCH et VASILESCU. — Action de la vitamine C sur les vaisseaux sanguins. *Klin. Wochen*, 4 avril 1936.
- CADENAS et OLMEDO. — De la richesse en vitamines des aliments espagnols. *Arch. de Med. cir. y Espec.*, 37, p. 613, juin 1934.
- COTTE et CARCASSONNE. — Carences alimentaires, avitaminoses et fonctions sexuelles. *Lyon Méd.*, 1927, p. 617.
- DALLDORF (G.). — Un test sensible du prescorbut chez l'homme. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 102-374, 1934.

- DALLDORF et RUSSEL. — Influence de l'injection d'acide ascorbique sur l'état de la résistance capillaire. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1935, t. 104, p. 1701.
- DEMOLE (V.). — Vitamine C et acide ascorbique. *Z. Physiol. Chem.*, 217-83, 1933.
- DESSY. — Au sujet de la résistance des capillaires cutanés déterminée par l'appareil de Göthlin. *Clinica y laboratorio*, 25, 471-478, déc. 1934.
- DETCHEPARE. — Contribution à l'étude des vitamines. *Thèse Paris*, 1930.
- DIACONO (E.). — L'œil dans les avitaminoses. *Thèse Montpellier*, 1935.
- DOSDAT. — Carence alimentaire et tuberculose. *Thèse Lyon*, 1925.
- DRIGALSKI (Von). — Du rôle de la vitamine C dans le métabolisme des pigments. *Klin. Wochen.*, 13, 1354, 22 sept 1934.
- DRIGALSKI (Von). — La vitamine C dans l'urine à l'état normal et à l'état pathologique. *Klin. Wochen.*, 14, 10-338, 1935.
- EKKELLEN (Van), EMMERIC, JOSEPHY et WOLFF. — La vitamine C dans le sang et l'urine. *Nature*, 315, août 1933. — Recherches sur la vitamine C. *Acta Brev. Neerl.*, 3.168, 1933.
- EKKELLEN, EMMERIC et WOLFF. — Dosage de la vitamine C dans le sang. *Acta Brev. Neerl.*, 3.104, 1933.
- EMMERIC et Van EKKELLEN. — Détermination de la vitamine C dans l'urine. *Klin. Wochen.*, 7 mars 1936.
- EULER (Von). — Contribution à l'effet et à la connaissance de la vitamine C. *Deutsch. Zahnärz. Wochen.*, n° 12, mai 1934.
- FINDLAY. — Rapports entre la vitamine C et l'infection microbienne. *J. Path. et Bact.*, 26 janv. 1923.
- FUJITA (A.), IWATAKE et MIJATA. — Détermination colorimétrique de la vitamine C. *Biochem. Ztschr.*, 277, 296-304, 1935.
- GABBE. — La vitamine C dans l'urine à l'état normal et à l'état pathologique. *Klin. Wochen.*, 14, 613, 27 avril 1935.
- GABBE. — Etudes sur la vitamine C dans le sang et dans l'urine. *Klin. Wochen.*, 29 février 1936.

- GIROUD (A.) et LEBLOND. — Localisation de la vitamine C au niveau de la glande génitale mâle. *Soc. Biol.*, 24 févr. 1934.
— La vitamine C dans l'hypophyse. *Soc. Biol.*, 16 juin 1934.
- GIROUD, LEBLOND et RATSIMAMANGA. — La vitamine C dans la peau. *Soc. Biol.*, 26 janv. 1935.
- GIROUD et LEBLOND. — Variations de la teneur des tissus en acide ascorbique. *Soc. Biol.*, 23 mars 1935.
- GLADSTONE (H.-B.). — « Les vitamines » (1932, publié par *Amer. Med. Assoc.*).
- GÖTHLIN (G.-F.). — Méthode de détermination de la résistance des capillaires de la peau et estimation indirecte du standard en vitamine C. *Klin. Wochen.*, 1932, p. 1469.
- GRACIANSKY (de). — Revue de la littérature récente concernant la vitamine C et l'acide ascorbique. *Paris Méd.*, 1, 305-313, 11 avril 1936.
- HANKE. — Relation entre le régime et la carie dentaire. *Ann. f. Physiol.*, 90, 376, 1929.
- HARRIS (L.-J.). — Vitamines en pédiatrie. *Lancet*, 215, 358, 1933.
- HARRIS. — Test chimique de la vitamine C et substances réductrices présentes dans les tumeurs et autres tissus. *Nature*, 132, 27, 1933.
- HARRIS et RAY. — Diagnostic des états de subnutrition par l'analyse d'urine. *Lancet*, 1, 71, 97, 12 janvier 1935.
- HARRIS, RAY et WARD. — L'élimination de la vitamine C dans l'urine chez l'homme et son rapport avec le régime. *Bioch J.*, 27, 2011, 1933.
- HOLMGREEN et LYTTKENS. — Etudes sur la fragilité vasculaire. *Acta medica scandinavica*, 1933, p. 577-587.
- HULTGREEN. — Vérification de la méthode de Göthlin. *Nordinsk Medicinsk. Tidskrift*, Upsala, n° 20, mai 1933.
- JADASSOHN et SCHAAF. — Au sujet de l'action dépigmentante de la vitamine C. *Klin. Wochen.*, 9 juin 1934, p. 845.
- JEZLER et KAPP. — Au sujet de la déficience en vitamine C. *Klin. Wochen.*, 4 juill. 1936.
- JEZLER et NIEDERBERGER. — Méthode de détermination de l'acide ascorbique dans l'urine. *Klin. Wochen.*, 15, 710-711, 16 mai 1936.

- KARRER, SCHWARZENBACH et SCHÖPP. — A propos de la vitamine C. *Helv. Chim. Acta*, 16, 302, 1933.
- KATZ. — Application de la méthode de Bessonoff à la recherche de la vitamine C. *Thèse*, Strasbourg, 1933.
- KLODT (W.). — Tests chimiques de l'acide ascorbique dans l'urine. *Med. Klin.*, 32, 421-425, 27 mars 1936.
- KUGELMASS et KING. — L'alimentation à base de crudités dans le traitement et la prophylaxie des caries dentaires. *Arch. Pediatr.*, 50, 307, 1933.
- LAMERECHE et BODSON. — Le scorbut sporadique chez l'adulte. *Le Scalpel*, t. 87, n° 50, 15 déc. 1934.
- LAYANI, RAVINA, DONNART et OREISTEIN. — Action de l'acide ascorbique sur la pigmentation dans la cirrhose bronzée. *Soc. Méd. Hôp.*, 20 déc. 1935.
- LEBLOND. — Recherches histo-chimiques sur la localisation et le cycle de la vitamine C. *Thèse*, Paris, juillet 1934.
- LESNÉ et CLÉMENT. — Avitaminoses. *Traité Méd. Enfants*, t. 1, p. 468-527, Paris, 1934.
- LUND (H.) et SPUR (B.). — Détermination de l'acide ascorbique dans l'urine. Possibilité de son application dans le diagnostic du scorbut latent. *Ugesk. f. læger*, 97: 170-171, 7 fév. 1935.
- MARINESCO, BUTTU et OLTEANU. — Quelques données sur la vitamine C et ses variations dans le liquide céphalo-rachidien à l'état normal et pathologique. *Bull. Acad. de Méd.*, 114: 803-810, 17 déc. 1935.
- MEDER (G.). — Détermination de l'acide ascorbique dans l'urine par l'acide phospho-tungstique. *Biochem. J.*, 29, 2251-2255, oct. 1935.
- MICHEL et KRAFT. — Sur la connaissance de la vitamine C. *Z. physiol. chem.*, 222-235, 1933.
- MORAWITZ. — Pigmentation pathologique de la peau et vitamines de pigmentation. *Klin. Wochen.*, 9 mars 1934.
- MOURIQUAND. — Les maladies par carence. In *Traité de Pathol. méd. et de thérap. appliquée*, t. 22, Maloine, Paris, 1922.
- MOURIQUAND. — Carence alimentaire, carence digestive et carence de nutrition. *Presse Méd.*, 7 nov. 1925.
- MOURIQUAND. — Sur les états de précarence. *Presse Méd.*, 1^{er} fév. 1930. — La précarence chez l'enfant. Aspects cliniques et biologiques. *Journ. méd. de Bruxelles*, juin 1930.

- MOURIQUAND. — Les phases de curabilité et d'incurabilité des dystrophies alimentaires. *Pressé Méd.*, p. 489, 1935.
- MOURIQUAND. — Dystrophies inapparentes. *Presse Méd.*, 19 sept. 1931.
- MOURIQUAND. — Recherches sur les dystrophies alimentaires, dystrophies spécifiques et dystrophies générales. *Acad. de Méd.*, 26 mars 1935.
- MOURIQUAND et CŒUR. — Précarence C expérimentale et réaction de Besszonoff. *Soc. Biol.*, Lyon, 21 janv. 1935.
- MOURIQUAND et CŒUR. — Fixation et non fixation cellulaire de l'acide ascorbique dans la dystrophie par avitaminose C. *Soc. Biol.*, Lyon, 18 nov. 1935.
- MOURIQUAND et CŒUR. — Les stades préliminaires des avitaminoses. *Lyon Méd.*, 7 avril 1935.
- MOURIQUAND, LEULLIER et SCHŒN. — Sur l'action hématopoïétique de fortes doses de jus frais. *Presse Méd.*, 1929, p. 790.
- MOURIQUAND et MICHEL. — Carence alimentaire et glandes endocrines. *Bull. méd.*, nov. 1932.
- MOURIQUAND, MICHEL et BERTOYE. — Carence alimentaire et tuberculose. *Bull. méd.*, n° 48, nov. 1923.
- MOURIQUAND, MICHEL et SANYAS. — Extrait thyroïdien et lésions de carence expérimentale. *Soc. Biol.*, 15 janv. 1933.
- MOURIQUAND, Mlle WEILL et SIMON. — Acide ascorbique. Scorbute expérimental et réaction de Besszonoff. *Soc. Biol.*, Lyon, 28 mai 1934.
- OKABE. — Etudes expérimentales sur l'influence de la nutrition au cours du traitement des fractures. *Arch. jap. chir.*, Kyoto, 7-237, 1930.
- PAGNIEZ. — Quelques aspects de la question de l'avitaminose C. *Press. méd.*, 1935, p. 804.
- PAGNIEZ, PLICHET et RENDU. — Réflexions à propos d'un cas de scorbut parisien. *Soc. Méd. Hôp.*, 3 fév. 1936.
- PLAUT et BÜLOW. — Examen du liquide céphalo-rachidien pour établir les hypovitaminoses C. *Klin. Wochen.*, 25 fév. 1935.
- PLAUT et BÜLOW. — Nouvelles études sur l'examen du liquide céphalo-rachidien dans le diagnostic des hypovitaminoses. *Zeit. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, 154, 481-485, 1936.

- RANDOIN et SIMONNET. — Les données et les inconnues du problème alimentaire. La question des vitamines. *Les Presses universitaires de France*, 49 Bd St-Michel, Paris, 1928.
- RANDOIN (Mme L.). — Les origines et l'état actuel de la question des vitamines. *Biol. Méd.*, etc. 1931.
- RANDOIN (Mme L.). — Vitamines, jus de raisin et vins. 2^e Congr. *Méd. amis du vin*. Montp., oct. 1934, p. 116.
- RANDOIN (Mme L.) et SIMONNET. — Les vitamines. A. Colin, édit., Paris, 1932.
- RANDOIN (Mme L.) et SIMONNET. — Les origines, l'état actuel et les applications pratiques de nos connaissances sur les vitamines. *Liège-Méd.*, juillet et août 1928.
- REICHSTEIN, GRUSSNER et OPPENAUER. — Synthèse de l'acide ascorbique droit et gauche. *Nature*, 131, 280, 1933.
- REYHER (P.), WALKHOFF (E.) et WALKHOFF (O.). — Etudes sur l'action d'une alimentation pauvre en vitamine C chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau né. *Munch. Med. Wochen*, 2087, 1928.
- RIBADEAU DUMAS. — Les carences frustes chez l'enfant du premier âge. *Presse méd.*, 4 fév. 1931.
- ROE (J.-H.). — Méthode colorimétrique de détermination de l'acide ascorbique et comparaison des résultats avec la méthode au 2-6-dichlorphénolindophénol. *J. Biol. Chem.*, mai 1935.
- ROHMER et BINDSCHEDLER. — Action stimulante de la vitamine C sur certaines dystrophies. *Presse. méd.*, 1612, 1931.
- ROHMER, BESSZONOFF et STOERR. — La synthèse de la vitamine C dans l'organisme du nourrisson. *Acad. de Méd.*, 19 juin 1934.
- ROHMER, BESSZONOFF, SACREZ et STOERR. — Sur l'excrétion urinaire de la vitamine C. *Soc. Biol.*, 21 juill. 1934.
- ROHMER, BESSZONOFF et STOERR. — Le cycle annuel de la sécrétion de vitamine C par la glande mammaire des vaches laitières. *Soc. Péd.*, 20 nov. 1934.
- RUIZ. — Dosage chimique des vitamines en clinique. *Arch. de Méd. Cir. y Especial*, 38, 2, 41, 1935.
- RUPPE. — Influence des diverses vitamines sur le système dentaire. *Rev. de stomat.*, t. 36, n° 6, juin 1934.
- SANCHEZ et LOPEZ. — Vitamine C et aliments espagnols. *Arch. de Méd. Cir. y Especial*, 37, 47, 1281, 1934.

- SCHADE. — Influence de la vitamine C sur le processus de pigmentation. *Klin. Wochen*, 14-2-61, janv. 1935.
- SCHIAPARELLI et BUOGO. — Méthode de détermination de l'acide ascorbique dans l'urine. *Boll. d. Soc. Med. Chir.*, Pavia, 48, 817-823, 1934.
- SCHLEMMER, BLEYER et CALMMANN. — Lait et vitamine C. *Bioch. Z.*, 254-187, 1933.
- SCHROEDER. — Sur l'emploi de l'acide ascorbique en clinique. *Ann. de Merck*, 1934, 2^e partie.
- SCHROEDER. — Excrétion de l'acide ascorbique dans l'organisme sain et malade. *Verhandl. d. deutsch. gesellsch. f. inn. Med. Kong.*, 47, pp. 424-427, 1935, et *Klin. Wochen*, 6 avril 1935.
- STAPP. — Der gegenwertige Stand der Vitaminlehre. *Verh. Ges. Verdgskr. in zb. ophth.*, 32, 201, 1934.
- STAPP et SCHROEDER. — Le sort de la vitamine C dans le tube digestif. *Klin. Wochen*, 14, 5, 2 fév. 1935.
- STAPP, KÜHNNAU et SCHRÖDER. — Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. *Ferd. Enke Verlag*, Stuttgart, 1936.
- STERNIMANN (F.). — Hypovitaminoses. *Schweiz. Méd. Wochen.*, 66, 478-479, 16 mai 1936.
- SCHULTZER. — Etude de la résistance capillaire. Résistance abaissée par manque de vitamine C chez des malades hospitalisés. *Acta med. scandin.*, p. 113-132, 1934.
- SCHUNCK DE GOLDFIEM. — Vitamines et hormones. *Presse. Méd.*, 1936, p. 1382.
- SZENT GYÖRGYI. — L'acide ascorbique (vitamine C). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 15, 694, 1933.
- TENCHIO. — La vitamine C agit-elle sur le processus normal de pigmentation? *Klin. Wochen*, p. 151, oct. 1934.
- TILLMANS et HIRSCH. — A propos de la vitamine C. *Bioch. Z.*, 250, 312, 1932.
- TISLOWITZ. — Action de l'acide ascorbique sur les vaisseaux et sur le temps de coagulation sanguine. *Klin. Wochen*, 6 juin 1936.
- TÖRÖK (G.) et NEUFELD. — Acide ascorbique et catalase du sang: détermination du déficit en vitamine C. *Klin. Wochen*, 13, 1816-1818, 22 déc. 1934.
- TSAKYROGLOU. — Les carences alimentaires collectives de guerre. *Thèse*, Lyon, 1922.

VOGT. — Vitamine C et croissance. *Munchen. Méd. Wochen*, 81, 791, mai 1934.

WEILL et MOURIQUAND. — Les maladies par carence. *Rev. de Méd.*, janv. 1916.

WOLF (M.). — Vitamines et hormones. *Presse Méd.*, 1933, p. 1407

YOUSMANS, CORLETTE, AKEROYD et FRANK. — Etudes sur l'excrétion de la vitamine C et sur la saturation en vitamine C. *The American Journal of the medical sciences*, mars 1936.

VU:

Nancy, le 7 juillet 1937.

Le Président de thèse,

J. PARISOT.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 8 juillet 1937.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 9 juillet 1937.

Le Recteur de l'Académie,

BRUNTZ.

Président du Conseil de l'Université.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	11

PREMIÈRE PARTIE

<i>Généralités sur la vitamine C</i>	17
Rôle de la vitamine C dans les différents métabolismes	21
Répartition et cycle de la vitamine C	29
Les hypovitaminoses	35

DEUXIÈME PARTIE

<i>Les tests d'hypovitaminose</i>	47
Les tests histologiques	49
Les tests chimiques	53
Les tests radiologiques	71
Les tests cliniques	73

TROISIÈME PARTIE

<i>Travaux personnels. Essais d'utilisation des tests d'hypovitaminose C</i>	93
Le test urinaire	93
Le test clinique de résistance capillaire	103
CONCLUSIONS	120
